Vergleichende Untersuchungen über die körperliche Entwicklung thalidomid-geschädigter Kinder unter besonderer Berücksichtigung des Zahnsystems.

Peter Dimmling

1968

Kurfürstendruck
Dipl.-Kfm. A. Koch
8 München 13 Kurfürstenplatz 6
Fernsprecher 3421 49/39 99 38

AUS DER FORSCHUNGSSTELLE FÜR SOZIALE PÄDIATRIE
UND JUGENDMEDIZIN
AN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Leiter: Prof. Dr. Th. Hellbrügge

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KÖRPERLICHE ENTWICKLUNG THALIDOMID-GESCHÄDIGTER KINDER UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ZAHNSYSTEMS

durchgeführt an 67 Kindern im südbayerischen Raum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Dimmling
aus Rosenheim

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Th. Hellbrügge
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Dr. J. Heiss
Dekan:	Professor Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Oktober 1968

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A) Einleitung und Problemstellung
1) Die "Thalidomid-Embryopathie"
2) Die Bedeutung des Thalidomids für das Zahnsystem

B) Eigene Untersuchungen

I. Methodik und Hilfsmittel

II. Einteilung des Krankengutes

III. Untersuchung der körperlichen Entwicklung
1) Alter und Geschlecht
2) Körper- und Sitzhöhe
3) Körpergewicht
4) Kopf- und Brustumfang

IV. Untersuchung des Zahnsystems
1) Anomalien
a) Anomalien der Zähne
b) Kieferanomalien
c) Bißanomalien
2) Dentition
a) erste Dentition
b) zweite Dentition
3) Kariesbefall

V. Auswertung der Anamnesen

C) Diskussion
D) Zusammenfassung
E) Anhang
F) Literaturnachweis
G) Lebenslauf

A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In den Jahren 1959 - 1962 wurden besonders in Deutschland auffallend viele Kinder mit bis dahin in ihrer Zusammensetzung der medizinischen Literatur weitgehend unbekannten multiplen Mißbildungen geboren. Nach L e n z, W e i c k e r, W i e d e m a n n, M c - B r i d e u.a. war dieses gehäuft vorkommende Auftreten schwerer Dysplasien auf die Einnahme thalidomid-haltiger Medikamente während der ersten Schwangerschaftswochen zurückzuführen.

Die Anzahl der Neugeborenen mit Symptomen der "Thalidomid-Embryopathie", wie W i e d e m a n n die dysmelen Befunde und die sie begleitenden Mißbildungen beschrieb, läßt sich nicht genau angeben, da keine Übersicht über die Zahl der Fehl- und Totgeburten vorliegt; nach W e i c k e r waren es 7.000 bis 10.000, Ende 1965 waren nach einer Mitteilung des Bundesministeriums für Gesundheitswesen 2.625 Dysmelie-Kinder amtlich registriert (S t a h l).

Als die wichtigsten dysmelen Befunde wurden von W i e d e m a n n, G l e i s s, S i e v e r t u.a. vollständiges Fehlen von Extremitäten (Amelie), Robbengliedrigkeit (Phokomelie), sowie Hypo- oder Aplasie der Röhrenknochen mit Strahldefekten, meist in Kombination mit einer Klumphand bzw. einer Klumpfußstellung (Ektromelie), beschrieben. (Einzelheiten sind bei J e n t s c h u r a, M a r q u a r d t und R u d e l sowie bei B l a u t h und W i l l e r t zu ersehen).

Zu den bisher festgestellten Begleitmißbildungen zählen nach W e i c k e r, K n a p p und L e n z, M a r q u a r d t, L o e w e, v. H a s s e l b a c h u.a. Herzfehler, Nierenmißbildungen, Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Traktes,

Lungenfehllappungen, Hypogenesie oder Aplasie der Gallenblase, der großen Gallengänge und der Appendix sowie Anomalien der Harn- und Geschlechtsorgane.

Nach S c h ü b e l hatten etwa 25 % der dysmelen Neugeborenen Mißbildungen im Kopf- und Gesichtsbereich. Vornehmlich handelte es sich dabei um Fehlbildungen des Ohres (Mikrotie, Aplasie des Außenohres, Verlegung und Verschluß des Gehörganges, Mittel- und Innenohrschäden), Facialis- und Abducenslähmungen der am stärksten betroffenen Gesichtshälfte. P e t e r s e n, T h o m a s, G i l l i s u.a. beschrieben noch zusätzlich Hämangiome des Mittelgesichtes, S t a h l berichtete von Schädel- und Gesichtsasymetrien.

Diese schweren Schäden im Kopf- und Gesichtsbereich lassen aufgrund ihrer anatomisch und entwicklungsgeschichtlich engnachbarlichen Beziehungen den Verdacht auch auf Mißbildungen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich aufkommen.

Die Voraussetzung für das Auffinden eines eventuellen Ansatzpunktes des Thalidomids am Zahnsystem ist die Kenntnis der Entwicklung der Zähne und ihres Halteapparates. Diese beginnt nach W a n n e n m a c h e r in der 6. - 8. Fötalwoche bei einer Scheitel-Steißlänge von etwa 12 mm, indem sich das Epithel der Mundbucht leistenförmig in das Bindegewebe senkt. "Aus diesem ektodermalen Anteil der Zahnlage, der Zahnleiste, sprossen seitwärts in die Tiefe knospenförmige, epitheliale Gebilde, die allmählich Glockenform annehmen und als das Schmelzorgan bezeichnet werden können. Schon im glockenförmigen Stadium der Schmelzorgane der Milch- und bleibenden Zähne wird

die Zahnleiste resorbiert, ein Vorgang, der in den verschiedenen Abschnitten in zeitlichen Differenzen abläuft und zur Unterbrechung des Zusammenhanges mit dem Mundhöhlenepithel führt.

Während die äußere Epithelschicht der Schmelzglocke keine wesentliche Umwandlung erfährt, differenzieren sich die Epithelzellen der inneren Schicht in ganz bestimmter Weise: Sie werden langgezogen, stehen einschichtig zylinderförmig mit zentrifugal gelegenen Kernen nebeneinander. Die besonders geformten Epithelzellen sind Schmelzbildner oder Ameloblasten (Adamantoblasten). Zwischen dem inneren und äußeren Schmelzepithel liegt die Schmelzpulpa, die eine lockere, schwammartige Ansammlung von Epithelzellen darstellt.

Im Verlaufe der Entstehung der Schmelzglocke ordnet sich das schon vorher in der Umgebung der epithelialen Anteile verdichtete Bindegewebe in einer Weise, daß man die bindegewebige Anordnung als Hülle für das Schmelzorgan auffassen kann und sie als Zahnsäckchen bezeichnet. Aus diesem Zahnsäckchen entsteht zunächst eine knöcherne Kapsel, aus der später durch Umbau der Alveolarknochen mit den interradikulären und interdentalen Knochensepten gebildet wird.

Schon längst vor Beginn des Wurzelwachstums hat ein bindegewebiger Abschnitt im Zahnorgan noch eine Umwandlung erfahren, nämlich der bindegewebige Bezirk, der von der Schmelzglocke umschlossen ist und dem inneren Schmelzepithel, den Ameloblasten anliegt. Auch hier findet eine Verdichtung der Bindegewebszellen und fortlaufend eine Differenzierung statt. Dieser abgegrenzte Bezirk, als Zahnpapille bezeichnet, ist der Vorgänger der Pulpa; hier entstehen die Odontoblasten, die das Dentin bilden."

Nach M e y e r beginnt die Zahnentwicklung mit der Bildung der Zahnleiste und der Anlage der Knötchen für die Milchschneide- und Milcheckzähne. Um die 9. Woche ist dann der Keim für die Milchmolaren zu erkennen. Da nun einerseits nach L e n z, W e i c k e r, N a c h t s h e i m u.a. die kritische Phase, in welcher überhaupt irgendeine Mißbildung durch Thalidomid verursacht werden konnte, zwischen dem 34. und 50. Tag p.m. lag, andererseits aber sich die Determinationszeiten der Zähne und der Extremitäten überschneiden (D i e c k h o f f), ist von der Entwicklungsgeschichte her das Einwirken des Thalidomids auf Extremitäten u n d Zahnsystem denkbar.

Erstmals wies D a l d e r u p 1962 auf die Möglichkeit einer Schädigung des Milchzahnkeimes durch Thalidomid hin, sofern die Einnahme des Medikamentes in den ersten Wochen der Schwangerschaft erfolgte. Da aber weiterhin die Anlage und Entwicklung der bleibenden Zähne zwischen dem 6. und 8. Fötalmonat vor sich geht, sei bei Kindern, deren Mütter während des letzten Drittels der Gravidität Thalidomid zu sich genommen hätten, auch bei den bleibenden Zähnen mit Fehlbildungen zu rechnen.

Tatsächlich berichteten dann auch K o b a y a k a w a und K u r i h a r a von pathologischen Befunden eines Milchzahnkeimes und des umliegenden Gewebes bei einem Thalidomid-Baby. Das von ihnen untersuchte Kind zeigte schwere Fehlbildungen an den Extremitäten (Tetramelie) und hatte ein ausgedehntes Hämangiom im Bereich der Nase und der Oberlippe; es ist kurz nach der Geburt gestorben. Die röntgenologische Untersuchung erbrachte eine Formveränderung beider seitlicher unterer Milchschneidezähne, wobei der eine Zahn eine konische Form zeigte, der andere war mit dem nachfolgenden Milcheckzahn verschmolzen.

Die histologischen Befunde sprachen von einer Veränderung der Feinstruktur der Milchzähne: So fielen zunächst Unebenheiten in der Schmelzoberfläche, hervorgerufen durch Zonen unregelmäßiger Verkalkung, auf; weiter wurden morphologische Veränderungen am Übergang vom Schmelzepithel zur Schmelzpulpa offenbar. Krankhafte Befunde zeigten auch die Ameloblasten: Sie waren erheblich vergrößert, zahlreiche Zellen mit pyknotischen Kernen wurden sichtbar. Diesen Veränderungen der Schmelzschicht stand ein normal ausgebildetes Dentin gegenüber. In der Pulpa jedoch war es zu einer hochgradigen Hyperämie mit stellenweisen Blutungen und Ödembildung gekommen. Die Odontoblastenschicht schließlich zeigte atrophische Prozesse im Sinne einer vakuoligen Degeneration.
Die Knochenstruktur dagegen war unverändert. Wohl aber bestand im Knochenmark eine starke Hyperämie mit Vermehrung und Vergrößerung der Gefäße in einer Form, die an ein Angiom erinnerte.

Zu völlig normalen Befunden kam dagegen S c h ü b e l bei der histologischen Untersuchung der Zahnanlage eines Dysmelie-Kindes, dessen Mutter zwischen der 6. und 9. Schwangerschaftswoche Thalidomid eingenommen hatte. Bei dem weiblichen Neugeborenen bestanden neben einer Vielzahl anderer Dysmelien im Kopf-Gesichtsbereich folgende Schädigungen: Aplasie beider Ohren, je ein kleiner Hautbürzel in der Höhe des Kieferwinkels, Verdacht auf beiderseitige Facialis-Parese und einseitige Abducens-Lähmung. Aufgrund der Vielzahl der inneren Mißbildungen war das Kind am Ende des zweiten Lebensmonats verstorben.

Röntgenologisch konnten auf einer Kopfübersichtsaufnahme keine Besonderheiten im Kieferbereich beobachtet werden. Der Unterkiefer war normal angelegt, er entsprach dem Bild bei einem Neugeborenen.

Im Ober- und Unterkiefer-Frontzahnbereich waren die Zahnkronen der Milchzähne bereits deutlich sichtbar, während die sich in verhältnismäßig großen Zahnsäckchen befindenden Keime im Unterkiefer-Molarenbereich nicht so stark ausgeprägt waren. Schließlich wurde der Keim eines Milchmolaren histologisch untersucht. Er entsprach in Anlage und Aufbau den allgemein gültigen Vorstellungen. Auch bei starker Vergrößerung der histologischen Schnitte ließen weder Schmelz- und Dentinbildungszellen noch die Pulpa Veränderungen erkennen, die von normalen histologischen Bildern abgewichen wären.

Diese Ergebnisse scheinen nach der Meinung des Autors darauf hinzudeuten, "daß durch die Einnahme des Thalidomids durch die Mutter während der kritischen Phase der Schwangerschaft trotz erheblicher anderweitiger möglicher Mißbildungen im Kopfbereich keine embryonalen Schäden der Zahnanlage eintreten. Kommt es aber zur Bildung eines ausgedehnten Hämangioms an den Lippen und der unteren Nasenpartie, so muß verständlicherweise mit entsprechenden Veränderungen sowohl im Knochenmark als auch im Zahnweichgewebe der Frontzähne gerechnet werden."

A x r u p u.M., die 39 in Schweden lebende "Contergan-Kinder" klinisch und röntgenologisch untersuchten, berichteten bei 48,7 % ihrer Kinder von Schmelzhypoplasien. Die größte Anzahl von Zähnen mit Schmelzhypoplasien war 13 bei einem Patienten und je 10 bei zwei anderen Patienten. Abweichungen in der Form der Krone wurden bei 5 Kindern gefunden, Abweichungen von der normalen Okklusion bei 22 Kindern; Hypodontie wurde bei 4 Kindern festgestellt, wobei jedesmal die seitlichen Schneidezähne fehlten. Hyperdontie wurde nur bei einem Kind beobachtet. Dieses hatte einen überzähligen Milchmolaren und einen überzähligen Keim eines Prämolaren im Oberkiefer.

11 Kinder hatten überhaupt keine Karies, bei anderen war der Kariesbefall extrem hoch, so z.B. 14 von 22 Zähnen, 16 von 19 oder gar 17 von 17 Zähnen.

Ähnliches berichtete B l a n k von einem 6-jährigen Patienten, dessen untere Extremitäten normal, die oberen jedoch nur als Stümpfe ausgebildet waren: "Das Gebiß ist in einem desolaten Zustand. Die Milchzähne sind zwar vollständig vorhanden, aber bis zum Zahnfleisch völlig zerstört. Auch die drei bisher durchgebrochenen Sechsjahrmolaren wiesen schon Caries profunda auf."

Systematische Untersuchungen an Dysmelie-Kindern führte in den Jahren 1965 66 S t a h l durch. Hinsichtlich des Kariesbefalls der durch Thalidomid geschädigten Kinder stellte er wiederholt ausgedehnte kariöse Defekte im cervikalen Bereich der Zahnkronen fest, eine besonders auffällige Lokalisation der Karies fand er sonst nicht vor.
Bei den Dysmelie-Kindern erschien der Befund "kariesfreies Gebiß" häufiger (23,3 %) als bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder (18,3 %); dafür war aber der Grad der Karies im kariösen Gebiß stärker ausgeprägt. Nach S t a h l dürften bei den Kindern mit Thalidomid-Embryopathie hinsichtlich des Kariesbefalls ähnliche Verhältnisse wie im Bevölkerungsdurchschnitt vorliegen.

Auffallend waren dagegen die Farbveränderungen der Milchfrontzähne, die etwa bei einem Drittel der durch Thalidomid geschädigten Kinder in Erscheinung traten: Die Zähne hatten eine ungewöhnliche perlmuttartige Grau-Blau-Färbung, oftmals mit Übergängen zu Gelb-Braun und Braun.

Schmelzhypoplasien traten an Milchzähnen nur vereinzelt auf, und zwar an den ersten und zweiten Milchmolaren. Entgegen der Annahme von D a l d e r u p konnte S t a h l an den durchgebrochenen bleibenden Zähnen solche nicht feststellen.

Hinsichtlich des Zahndurchbruchs bei Kindern mit Thalidomid-Embryopathie berichtete S t a h l , daß etwa die Hälfte der untersuchten 120 Probanden einen regelrechten Durchbruch des ersten Milchzahnes zu verzeichnen hatte; bei etwa einem Drittel der Kinder war dagegen eine geringe Verzögerung der ersten Dentition festzustellen. Andererseits hatte ein Proband im Alter von 2,5 Monaten bereits alle 8 Milchschneidezähne. Alle 20 Milchzähne sollen bei einem Patienten bereits mit 15, bei einem anderen gar mit 9 Monaten vorhanden gewesen sein.

Besondere Anomalien der Milch- und der bleibenden Zähne wurden bei keinem der 120 Probanden mit Thalidomid-Embryopathie beobachtet. Dies galt auch für die Gebißanomalien. So konnten keine atypischen, nicht auch sonst vorkommenden Dysgnathien registriert werden. Allerdings stellte S t a h l folgende Abweichungen in gehäufter Form fest:

1) Frontaler Engstand der Zähne im Unterkiefer (33 Contergankinder, 8 Kontrollkinder)
2) Kreuzbiß (24 : 7), umgekehrter Frontzahnüberbiß (22 : 2), Merkmale einer Progenie (21 : 5)
3) Lückenlose Stellung der Zähne im Zahnbogen (52 : 38)

Bei der Beurteilung der Okklusionsverhältnisse ergab sich folgendes Bild: 6,8 % der dysmelen Kinder hatten ein korrekt und 18,5 % ein nahezu regelrecht okkludierendes Milchgebiß. Bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder belief sich der Anteil auf 10,3 bzw. 22,4 %. In der Thalidomid-Gruppe wies ferner nicht nur die Feststellung einer Mesialokklusion (6 Contergankinder, kein Kontrollkind), sondern vor allem die Beobachtung eines geringeren Anteils von Distalokklusion (17 Contergankinder, 34 Kontrollkinder) und eines vergrößerten Anteils von Neutralokklusion (61 : 54) auf das Vorherrschen progener Entwicklungstendenzen hin.

Abschließend kam S t a h l zu folgendem Schluß: "Aufgrund dieser Befunde sind Dysgnathien im bleibenden und im Wechselgebiß bei Dysmelie-Kindern der Thalidomid-Gruppe mit größerer Häufigkeit als bei Kindern ohne Gliedmaßenfehlbildungen zu erwarten. Aus der Gegenüberstellung der Dysgnathien ist zu schließen, daß die durch Thalidomid hervorgerufenen Störungen der embryonalen Entwicklung einen nachhaltigen Einfluß auf die Entwicklung der Kiefer ausüben kann."

Die oben angeführte Übersicht macht deutlich, daß das Thalidomid in der Lage war, mannigfaltige Entgleisungen keimenden Lebens hervorzurufen. Es liegt daher nahe, zu überprüfen, ob es sich bei den Kindern mit "Thalidomid-Embryopathie" nur um Schäden einzelner Organe handelt, oder ob nicht vielmehr eine Schädigung in der Entwicklung des Gesamtorganismus vorliegt.

Zur Beurteilung der Entwicklung eines kindlichen Organismus ist eine Untersuchung seiner Körpermaße unerläßlich. Durch die Berücksichtigung des Zahnsystems und hier vor allem der Dentition erfährt sie eine wertvolle Ergänzung.

Aufgabe vorliegender Arbeit war es daher, vergleichende Untersuchungen über die körperliche Entwicklung thalidomid-geschädigter Kinder unter besonderer Berücksichtigung des Zahnsystems durchzuführen.

B) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Methodik und Hilfsmittel

Im Frühjahr 1967 führten wir Untersuchungen an 67 Kindern durch, deren Mütter - laut Krankenblatt der Kinderklinik der Universität München - während der Schwangerschaft thalidomid-haltige Präparate eingenommen hatten.

Von diesen 67 Kindern kamen 31 zur krankengymnastischen Betreuung in das "Ambulatorium für gliedmaßengeschädigte Kinder der Universität München" und wurden dort untersucht.

Die restlichen, im südbayerischen Raum verstreut wohnenden Patienten bestellten wir in die zuständigen Gesundheitsämter. So konnten noch zusätzlich Probanden aus dem Raum Traunstein - Altötting - Regensburg - Moosburg - Ingolstadt - Donauwörth - Augsburg - Memmingen - Kempten gewonnen werden.

Zunächst wurde mit einer Badewaage (Modell "Nova") das Gewicht der Probanden festgestellt, der Kopf- und Brustumfang mittels eines Stoffmeßbandes bestimmt und schließlich von einer Meßplatte die Körper- und Sitzhöhe abgelesen.

Eine genaue Untersuchung der Mundhöhle schloß sich an. Sie erfolgte mit dem Spiegel, bei der Vermutung eines kariösen Defektes wurde die Sonde zu Hilfe genommen.

Besonderer Wert wurde auf das Vorkommen von Anomalien der Zähne und des Kiefers gelegt, die Dentition durch Befund und Anamnese geklärt. Schließlich erstellten wir von jedem Patienten einen genauen Zahnstatus.

Sämtliche Untersuchungsergebnisse sowie die anamnestischen Angaben, die von den bei der Untersuchung anwesenden Müttern oder auf schriftlichem Wege erfragt werden konnten, wurden auf ein Auswertungsblatt übertragen. (Anhang)

Zum Vergleich mit den "Contergankindern" wurden gleichaltrige gesunde Kinder untersucht. Sie kamen aus Kindergärten und Volksschulen von Nördlingen. Bei der Auswahl wurde auf möglichst analoge Alters- und Geschlechtsverteilung Wert gelegt. Ansonsten wurde die Kontrollgruppe auslesefrei zusammengestellt und nach denselben Richtlinien untersucht.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse erfolgte die Berechnung der Streuung für die Mittelwerte M nach folgender Formel:

$$\sigma^2 = \frac{1}{2} \sum n \, (x - M)$$

σ^2 = mittlere quadratische Abweichung
M = Mittelwert einer Gruppe
x = individueller Wert
n = Gesamtverteilung einer Gruppe

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Mittelwerte wurde die t-Funktion nach S t u d e n t aus G e b e - l e i n - H e i t e ausgewählt:

$$t \approx \frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} - \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Als Grenze des Zufallsbereiches gilt:

$$t_{3\sigma} \approx 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

Ist nun $t > t_{3\sigma}$, so ist der Unterschied statistisch gesichert.

II. Einteilung des Krankengutes

Wie eingangs dargelegt, traten die Dysmelien der durch Thalidomid geschädigten Kinder in Form von Amelie, Phokomelie oder Ektromelie in Erscheinung. Damit war sowohl ein qualitativer wie auch ein quantitativer Unterschied der Probanden untereinander von vornherein gegeben.

Um nun die einzelnen Schädigungsgrade besser beurteilen zu können, teilten wir unsere 67 Patienten in 6 Schädigungsgruppen ein. Dabei diente der äußere, sichtbare Schaden an den Extremitäten als Kriterium:

Nur ein Patient hatte voll ausgebildete Extremitäten; er wurde der Gruppe 0 zugewiesen. Die durch Thalidomid verursachten Schäden manifestierten sich hierbei in Form einer beidseitigen schweren Ohren-Dysplasie mit Innenohrschwerhörigkeit.

Die Probanden mit den geringsten Extremitätenschäden sind in der Gruppe I zu finden. Bei 4 Kindern war es zu einer Über- bzw. Unterzahl der Finger oder zu einer Verschmelzung derselben gekommen.

In Gruppe II sind 29 Probanden zusammengefaßt, deren Arme nur geringfügige Verkürzungen sowie eine Klumpfallhand zeigten.

Umfangreicher waren die Extremitätenschäden bei den 15 Kindern der Gruppe III. Bei ihnen erschienen einer oder beide Arme bis zu den Ellenbogen verkürzt; Klumpfallhände vervollständigten das Krankheitsbild.

Schwerste Schäden der oberen Extremität, die entweder nur angedeutet war oder gar völlig fehlte, wurden bei 13 Probanden der Gruppe IV beobachtet.

Schließlich sind noch 5 Kinder der Schädigungsgruppe V zu nennen. Neben Schäden an den Armen war es auch noch zu Fehlbildungen der Beine (Verkürzung mit Klumpfußstellung) gekommen.

Eine exakte Aufschlüsselung und Einteilung der Probanden stieß jedoch oft auf Schwierigkeiten; die Übergänge der einzelnen Gruppen waren fließend.

Aus diesem Grunde teilten wir unsere 67 Contergankinder für den weiteren Verlauf unserer Betrachtungen in zwei Hauptgruppen ein. So wurden die Probanden der Gruppen O bis II unter "Leichtgeschädigte" (= L) geführt. Ihnen stellten wir die Patienten mit schwererem Schädigungsgrad der Gruppen III mit V als "Schwergeschädigte" (= S) gegenüber. Somit konnte für beide Hauptgruppen ein für eine vergleichende Untersuchung Beurteilung genügend großes Kollektiv gewonnen werden. Damit setzte sich unser Untersuchungsgut aus 34 leichtgeschädigten und 33 schwergeschädigten Kindern zusammen.

Dieser Gesichtspunkt der leichten und der schweren Extremitätenschäden diente auch bei der Wiedergabe der Einzelergebnisse (Anhang) als Kriterium.

III. K ö r p e r l i c h e E n t w i c k l u n g

1) Alter und Geschlecht

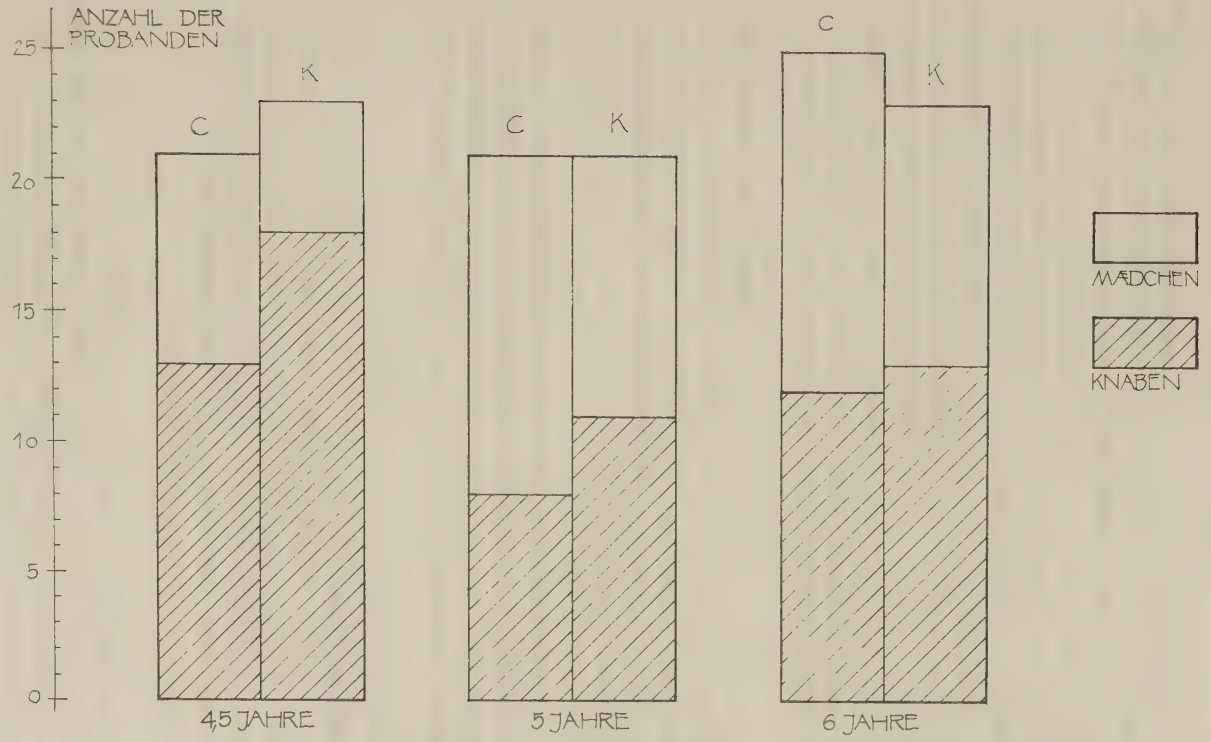
Zur Untersuchung und Auswertung kamen 33 Knaben und 34 Mädchen der Geburtsjahrgänge 1960 - 1962. Das jüngste Kind war hierbei 4 1/2, das älteste 7 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 5 1/4 Jahren.

Für die Auswertung der Ergebnisse erwies sich die Streubreite des Lebensalters als zu groß; wir teilten daher unsere Probanden in 3 Altersgruppen (4 1/2, 5 und 6 Jahre) ein. Dabei wurde jeweils das Lebensalter angegeben, in dem sich die Kinder gerade befanden. So sind z.B. in der Altersgruppe "5 Jahre" alle Kinder zu finden, die zwischen 5 und 5 1/2 Jahre alt waren.

Abbildung 1 zeigt die Einteilung der Contergankinder (C) und die der Kontrollgruppe gesunder Kinder (K) nach Alter und Geschlecht.

2) Körper- und Sitzhöhe

Schon bei der ersten Untersuchung der "Contergankinder" fiel ihr geringes Längenwachstum ins Auge. Eine Reihe von Probanden imponierte durch einen extrem kleinen Körperbau: Sieben Kinder überragten einen Meter nicht! Das kleinste dieser Kinder maß bei einem Alter von 6 1/2 Jahren nur 92,5 cm, während laut Somatogramm in dieser Altersstufe 117 cm dem Durchschnitt entsprächen. Besonders betont sei, daß die unteren Extremitäten - nach außen hin - völlig normal entwickelt waren.



EINTEILUNG DER CONTERGANKINDER (C) UND DER KONTROLLGRUPPE GESUNDER KINDER (K) NACH ALTER UND GESCHLECHT

Trotzdem scheint es von größter Bedeutung zu sein, daß alle bis auf einen dieser "Zwerge" schwerste Schäden an den oberen Extremitäten zeigten, d.h. der Hauptgruppe S angehörten.

Andererseits, wenn auch selten, hatten wir Kinder zu verzeichnen, die durch ihre ungewöhnliche Größe herausragten: Mit 118 cm lagen vier 5 1/2-jährige Probanden nicht nur beträchtlich über dem Gesamtdurchschnitt, sondern auch noch an der in den Somatogrammen angegebenen oberen Grenze der Norm. (V o g t gab für diese Altersstufe 112 cm ± 4 an.) Drei von diesen "Riesen" waren nur geringfügig an den oberen Extremitäten geschädigt. (Gruppe L)

Ähnlich waren die Ergebnisse der Sitzhöhe: Die Kinder der Hauptgruppe L hatten einen längeren Rumpf als die aus den Reihen der "Schwergeschädigten" (S), beide Gruppen zusammen zeigten wiederum geringere Werte als die Kontrollgruppe gesunder Kinder.

Eine Anzahl von Geschädigten übertraf trotzdem mit ihrer Sitzhöhe den Durchschnitt der Kontrollgruppe. Dieser Patientenkreis war jedoch im Mittel älter und kam mit überwiegender Mehrheit aus den Reihen der "Leichtgeschädigten".

3) Körpergewicht

Probanden, bei denen ganze Extremitäten oder Teile davon nicht ausgebildet waren, verfügten naturgemäß über ein geringeres Körpergewicht als gesunde Kinder. Das Untergewicht lief mit der Schwere der Mißbildungen parallel.

In einzelnen Fällen wurden beträchtliche Abweichungen der Kinder untereinander offenbar; ein 5 1/2-jähriger Bub, dessen beide Extremitäten fehlgebildet waren, wog nur 10 kg; ein gleichermaßen geschädigtes 5-jähriges Mädchen 21 Kilo.

4) Kopf- und Brustumfang

Die Ergebnisse von Kopf- und Brustumfang unserer Probanden zeigten nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Bei den "Leichtgeschädigten" lagen die Meßwerte etwas höher als bei den "Schwergeschädigten". Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe traten jedoch merkliche Differenzen auf.

Es fiel ferner auf, daß besonders die Kinder der Schädigungsgruppe V einen oft recht kräftigen Körperbau aufwiesen. Dies war umso erstaunlicher, als bei diesen Kindern Arme und Beine fehlgebildet waren.

Zusammenfassend wurden folgende Übersichten in Form von Tabelle 1a und 1b erstellt. Tabelle 1a gibt die Daten der körperlichen Entwicklung 5 1/2-jähriger Contergankinder unter Berücksichtigung der Extremitätenschäden wieder. Aus Tabelle 1b sind die Befunde der "Contergankinder" insgesamt und der Kontrollgruppe gesunder Kinder ersichtlich.

Der Vergleich der Mittelwerte ergab, daß sämtliche Meßwerte der körperlichen Entwicklung mit steigendem Krankheitsbild der Probanden abfielen. Außerdem fiel auf, daß die Streubreiten der Mittelwerte mit dem Ausmaß der Schädigung zunahmen.

T a b e l l e

Körpermaße	Hauptgruppe	n	M	±σ
Körperhöhe (cm)	L	34	1o8,3	5,21
	S	28	1o6,o	6,89
Sitzhöhe (cm)	L	34	58,8	3,21
	S	33	57,1	4,o6
Körpergewicht (kg)	L	34	17,4	2,57
	S	33	15,2	3,7o
Kopfumfang (cm)	L	34	51,2	1,49
	S	33	5o,8	1,83
Brustumfang (cm)	L	34	55,3	3,47
	S	33	54,7	4,22

Tabelle 1a: Die körperliche Entwicklung von 5 1/4-jährigen thalidomidgeschädigten Kindern unter Berücksichtigung von Leicht- (L) und Schwergeschädigten (S). Nach dem Mittelwert M ist jeweils die Streuung ±σ aufgeführt.

T a b e l l e

Körpermaße	Hauptgruppe	n	M	$\pm\sigma$
Körperhöhe (cm)	C	62	1o7,2	6,o8
	K	67	111,9	4,89
Sitzhöhe (cm)	C	67	57,9	3,79
	K	67	59,2	2,73
Körpergewicht (kg)	C	67	16,3	2,92
	K	67	18,9	2,o9
Kopfumfang (cm)	C	67	51,o	1,72
	K	67	51,6	1,76
Brustumfang (cm)	C	67	55,o	3,81
	K	67	56,5	2,5o

Tabelle 1b: Die körperliche Entwicklung von 5 1/2-jährigen Contergankindern (C) und einer gleichaltrigen Kontrollgruppe (K). Nach dem Mittelwert M ist jeweils die Streuung $\pm\sigma$ aufgeführt.

Um zu klären, ob die unterschiedliche Entwicklung unserer Probanden lediglich durch das verhältnismäßig geringe Untersuchungsgut bedingt war oder ob ihm eine statistische Bedeutung zukam, wurde eine statistische Signifikanzprüfung vorgenommen (siehe Seite 12).

Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung gehen aus den Tabellen 2a und 2b hervor. Danach konnten bei den durch Thalidomid schwer extremitäten-geschädigten Kindern gegenüber den leichter geschädigten für Körper- und Sitzhöhe sowie für das Gewicht echte Unterschiede gesichert werden.

Sinngemäß waren diese Unterschiede auch beim Vergleich der Contergan- und der Kontrollgruppe zu verfolgen. Mit Ausnahme des Kopfumfanges wiesen die Kinder ohne Mißbildungen eindeutig höhere Werte auf als ihre geschädigten Altersgenossen.

T a b e l l e

Körpermaße	$M_L - M_S$	t	$t_{3\sigma}$	Signifikanz
Körperhöhe	2,3 cm	3,54	3,16	+
Sitzhöhe	1,7 cm	4,15	3,15	+
Körpergewicht	2,2 kg	5,12	3,15	+
Kopfumfang	0,4 cm	2,22	3,15	-
Brustumfang	0,6 cm	1,25	3,15	-

Tabelle 2a: Signifikanzprüfung der körperlichen Entwicklung leicht (L) und schwer (S) extremitätengeschädigter "Contergankinder"

M_L = Mittelwert der Leichtgeschädigten

M_S = Mittelwert der Schwergeschädigten

$M_L - M_S$ = Differenz der Mittelwerte

t = t-Funktion

$t_{3\sigma}$ = Grenze des Zufallsbereiches

T a b e l l e

Körpermaße	$M_K - M_C$	t	$t_{3\sigma}$	Signifikanz
Körperhöhe	4,7 cm	1o,68	3,o6	+
Sitzhöhe	1,3 cm	4,o6	3,o6	+
Körpergewicht	2,6 kg	1o,83	3,o6	+
Kopfumfang	o,6 cm	- 3oo	3,o6	-
Brustumfang	1,5 cm	11,96	3,o6	+

Tabelle 2b: Signifikanzprüfung der körperlichen Entwicklung bei "Contergankindern" (C) und einer Kontrollgruppe (K) gesunder Kinder.

M_K = Mittelwert der Kontrollgruppe

M_C = Mittelwert der Contergangruppe

$M_K - M_C$ = Differenz der Mittelwerte

t = t-Funktion

$t_{3\sigma}$ = Grenze des Zufallbereiches

Wie eingangs berichtet, erstreckten sich unsere Untersuchungen auf P obanden, die während eines Zeitraums von etwa zwei Jahren geboren waren. In Anbetracht dieser großen Streubreite wäre eine Darstellung der körperlichen Entwicklung unvollständig, würde man nur die Mittelwerte der einzelnen Körpermaße berücksichtigen.

Um deshalb die Untersuchungsbefunde der Tabellen 1a und 1b zu differenzieren und damit einen Ausschnitt aus der Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder zu vermitteln, wurden die Probanden beider Untersuchungsreihen drei Altersstufen zugeteilt. Wir erzielten dadurch etwa gleich große Gruppen, die sich sowohl für einen Vergleich innerhalb einer Untersuchungsreihe wie auch für einen Vergleich mit der anderen Reihe anboten.

Die vergleichende Darstellung der körperlichen Entwicklung bei "Contergankindern" und der Kontrollgruppe gesunder Kinder in jeweils drei Altersstufen ist in Tabelle 3 wiedergegeben und der besseren Übersicht wegen in Abbildung 2 dargestellt.

Hierbei kam eine Besonderheit der Entwicklung der dysmelen Kinder recht deutlich zum Ausdruck: Während bei der Körperhöhe ein mit dem Längenwachstum der Kontrollgruppe paralleler Verlauf festzustellen war, konvergierten die Wachstumskurven der anderen Körpermaße mit zunehmendem Lebensalter.

Die Einzelbefunde der körperlichen Entwicklung bei den dysmelen Kindern wurden im Anhang (Seite 57 und 58) übersichtlich zusammengestellt.

T a b e l l e

Körpermaße	Alter	n	M_C	$\sigma \pm$	n	M_K	$\pm\sigma$
Körperhöhe: (cm)	55-6o	2o	1o4,5	4,86	23	1o9,7	5,31
	61-66	19	1o7,3	6,26	21	111,9	4,22
	67-83	23	1o9,8	6,o4	23	114,1	4,o9
Sitzhöhe: (cm)	55-6o	21	56,5	2,7o	23	58,6	2,49
	61-66	21	57,o	4,o1	21	59,4	3,32
	67-83	25	59,9	3,88	23	59,9	2,57
Gewicht: (kg)	55-6o	21	15,5	2,34	23	18,2	2,o9
	61-66	21	15,7	2,91	21	19,1	1,96
	67-83	25	17,4	3,21	23	19,5	2,o7
Kopfumfang: (cm)	55-6o	21	51,o	1,64	23	51,3	1,31
	61-66	21	51,1	2,o2	21	51,8	1,o9
	67-83	25	51,2	1,62	23	51,6	1,72
Brustumfang: (cm)	55-6o	21	54,3	2,71	23	55,4	2,1o
	61-66	21	53,6	4,21	21	56,9	2,1o
	67-83	25	56,8	3,59	23	57,1	2,97

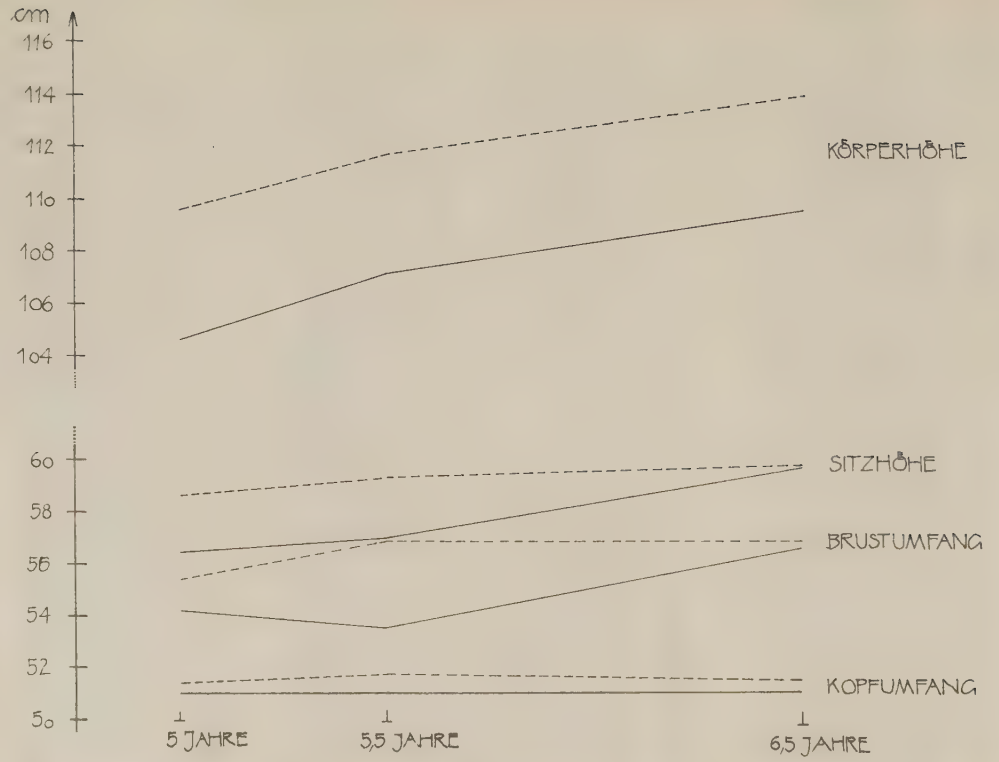
Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der körperlichen Entwicklung von "Contergankindern" und einer Kontrollgruppe gesunder Kinder in jeweils 3 Altersstufen (Monate).

M_C = Mittelwert der Contergankinder

M_K = Mittelwert der Kontrollgruppe

n = Anzahl der Kinder

$\pm\sigma$ = Streuung des Mittelwertes



KÖRPERLICHE ENTWICKLUNG DER CONTERGANKINDER UND EINER KONTROLLGRUPPE GESUNDER KINDER
- - - - - - - - MESSWERTE DER KONTROLLGRUPPE, ——— MESSWERTE DER CONTERGANKINDER.

IV. Z a h n s y s t e m

Die bei der Thalidomid-Embryopathie auftretenden Dysmelien mit den im Kopf- und Gesichtsbereich lokalisierten Begleitsymptomen ließen Entwicklungsstörungen auch von Kiefer und Gebiß vermuten (S t a h l).

Um feststellen zu können, ob und in welchem Umfang solche Schäden an unserem Krankengut auftraten, untersuchten wir das Zahnsystem unserer Patienten. Die Befunde wurden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen. Dabei waren für die Untersuchung das Auftreten von Anomalien der Zähne und des Kiefers, der Befall an Karies sowie die Dentitionsverhältnisse als Kriterium von Bedeutung.

1) Anomalien

Unter Anomalien wurden solche Unregelmäßigkeiten verstanden, die entweder die Fehlanlage oder Stellungsveränderungen einzelner Zähne oder aber das Zahnsystem in seiner Gesamtheit betrafen.

Die Mannigfaltigkeit der Gebißunregelmäßigkeiten, die bei Kindern dieser Altersstufe im allgemeinen festzustellen ist, veranlaßte uns, die Anomalien des Zahnsystems nach verschiedenen Gesichtspunkten zu ordnen. Die so gewonnenen Gruppen umfaßten Anomalien der Zähne und der Kiefer, sowie Bißanomalien.

Nur 7 oder 1o,4 % der extremitätengeschädigten Patienten hatten ein "eugnathes" Gebiß, während von der Kontrollgruppe gesunder Kinder 1o (14,9 %) keine Anomalien des Zahnsystems zeigten. Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß die dysmelen Kinder ohne Zahnanomalien ausnahmslos nur geringe Fehlbildungen der Extremitäten (= Hauptgruppe L; s.S. 14) aufwiesen.

Bei zwei Probanden - beide stammten aus den Reihen der Leichtgeschädigten - konnte eine N i c h t a n l a g e von Zähnen festgestellt werden. Dabei handelte es sich jeweils um den seitlichen rechten Milchschneidezahn, der einmal im Ober- , das andere Mal im Unterkiefer fehlte. Beobachtungen dieser Art machten wir bei der Kontrollgruppe nicht.

Knapp die Hälfte der dysmelen Patienten hatte Z a h n s t e l l u n g s a n o m a l i e n , bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder war es ein Viertel. In 40,3 % aller Fälle (Kontrollgruppe 25,4 %) war es zur Drehung oder Kippung eines oder mehrerer Zähne gekommen. Hierbei handelte es sich jeweils um obere oder untere Schneidezähne, vor allem, wenn sie sich gerade im Durchbruch befanden.

Geringer, aber dennoch von Bedeutung, waren die Unterschiede zwischen den kranken und den gesunden Probanden bezüglich des B falls von Kieferanomalien. Gesunde Kinder der Kontrollgruppe waren in 39 Fällen davon betroffen, thalidomidgeschädigte Kinder dagegen in 44 Fällen.

Diese Differenz war vor allem im vermehrten Auftreten der verschiedenen Formen der K i e f e r k o m p r e s s i o n begründet. Bei 47,7 % der Patienten mit Dysmelien (Kontrollgruppe 41,8 %) kam eine Mikrognathie in irgendeiner Form sichtbar zum Ausdruck. Das hervorstechendste Merkmal war hierbei eine Kieferenge, das heißt eine Annäherung der Seitenzahngruppen zueinander.

Hieraus ergab sich der sogenannte K r e u z b i ß. Er bewirkte als Folge eines zu schmalen Kiefers eine umgekehrte Verzahnung im Seitenzahnbereich. Bei unseren 67 durch Thalidomid geschädigten Kindern konnte in 20,9 % aller Fälle die Diagnose "Kreuzbiß" gestellt werden, während diese Unregelmäßigkeit bei nur 8,9 % der Kontrollgruppe gesunder Kinder zutraf.

Ein weiteres Symptom einer Kieferkompression stellte der "Frontale Engstand" dar. Insgesamt zeigten 17 Kinder diese Anomalie. Dabei kamen allein 12 Probanden aus der Thalidomid-Gruppe, während nur 5 gesunde Kinder einen "F r o n t a l e n E n g s t a n d" aufwiesen.

Unter dem Begriff "O f f e n e r B i ß" wurden alle jene Gebißunregelmäßigkeiten zusammengefaßt, bei denen - vornehmlich in der Front - die Zähne eines oder beider Kiefer die Kauebene nicht erreichten, so daß die Zahnreihen dann beim Schluß teilweise offen standen. Bei dieser Kieferanomalie war der Befall der Contergan- und Kontrollkinder annähernd gleich (17,9 % : 16,4 %).

Bei Betrachtung dieser Untersuchungsergebnisse fiel auf, daß die Probanden, die schwere bis schwerste Mißbildungen ihrer Gliedmaßen hatten, prozentual weniger Zahn- und Kieferunregelmäßigkeiten zeigten als die Kinder mit nur leichten Fehlbildungen.

Dieser Befund kehre sich jedoch bei der Beurteilung der B i ß a n o m a l i e n ins Gegenteil um: Hier waren die schwergeschädigten Patienten in höherem Ausmaß betroffen als ihre leichter geschädigten Altersgenossen. Dementsprechend trat auch der Mehrbefall der "Contergankinder" an Bißanomalien gegenüber der Stichprobe gesunder Kinder deutlicher als je zuvor in Erscheinung: Bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit Thalidomid-Embryopathie (52,2 %) wurde ein Mißverhältnis der Lage des gesamten Unterkiefers zum Oberkiefer

festgestellt. Bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe traf dies nur in einem geringen Ausmaß (32,8 %) zu.

Das auffallendste Ergebnis war, daß bei 18 dysmelen Kindern (26,9 %!) nicht nur vereinzelt eine progene Okklusion, sondern sogar sehr häufig Kennzeichen einer mehr oder weniger stark ausgeprägten P r o g e n i e in Erscheinung traten. Unter Berücksichtigung der kieferorthopädischen Gesichtspunkte fanden wir neutrale Okklusion in 2, mesiale Okklusion um 1/2 Zahnbreite in 11, mesiale Okklusion um 1 Zahnbreite in 4 Fällen vor. Von Bedeutung schien, daß die Anomalie erst bei Kindern der Schädigungsgruppe II (s.S.13) mit 24,1 % begann, auf 26,6 % bzw. 38,6 % in den Gruppen III und IV stieg und mit 40,0 % in Gruppe V ihren Höhepunkt erreichte. (Ergänzend sei angeführt, daß in zwei Fällen familiäre Belastung angegeben wurde.)

Nur ein einziger Proband der gesunden Kontrollkinder war dieser Gruppe gegenüberzustellen. Bei ihm war es jedoch zu keiner echten Lageverschiebung des Unterkiefers nach mesial gekommen. Vielmehr stand der Unterkiefer in neutraler Okklusion, so daß lediglich eine progene Frontzahnstellung im Sinne eines progenen Zwangsbisses vorlag.

Geringer war der Anteil derjenigen Kinder, bei denen der Unterkiefer im Verhältnis zum Oberkiefer zu weit nach distal lag. 25,4 % der "Contergankinder" hatten einen solchen R ü c k b i ß, der oft in Kombination mit einer Kompressionsanomalie auftrat. Überraschenderweise blieb hier der Prozentsatz der Geschädigten hinter dem der Gesunden (29,9 %) zurück.

In den Tabellen 4a und 4b wurde eine Zusammenfassung über das Vorkommen von Anomalien des Zahnsystems gegeben. Die "Contergankinder" wurden hierbei wiederum in die Hauptgruppe L und S (s.S. 14) aufgegliedert und der Kontrollgruppe gesunder Kinder gegenübergestellt.

T a b e l l e

Art der Anomalie	L	S
Ohne Anomalie	2o,6	-
Anomalien der Zähne	5o,o	36,3
Nichtanlage	5,9	-
Stellungsanomalie	44,1	36,3
Kieferanomalien	7o,6	66,6
Kompression	5o,o	45,4
Frontaler Engstand	2o,6	15,1
Kreuzbiß	23,5	18,1
Offener Biß	2o,6	15,1
Bißanomalien	47,1	57,5
Vorbiß	2o,6	33,3
Rückbiß	26,5	24,2

Tabelle 4a: Anomalien des Zahnsystems bei leicht (L) und schwer (S) extremitäten-geschädigten "Contergankindern" in Prozentwerten.

T a b e l l e

Art der Anomalie	C	K
Ohne Anomalie	1o,4	14,9
Anomalien der Zähne	43,3	25,4
Nichtanlage	3,o	-
Stellungsanomalie	4o,3	25,4
Kieferanomalien	65,6	58,2
Kompression	47,7	41,8
Frontaler Engstand	17,9	7,5
Kreuzbiß	2o,9	8,9
Offener Biß	17,9	16,4
Bißanomalien	52,2	33,o
Vorbiß	26,9	3,o
Rückbiß	25,4	3o,o

Tabelle 4b: Anomalien des Zahnsystems bei Contergankindern (C) und einer Kontrollgruppe gesunder Kinder (K) in Prozentwerten

II. D e n t i t i o n

a) Erste Dentition

Von 41 Müttern thalidomid-geschädigter Kinder konnte der Zeitpunkt der Eruption des ersten Milchzahnes ihrer Kinder in Erfahrung gebracht werden.

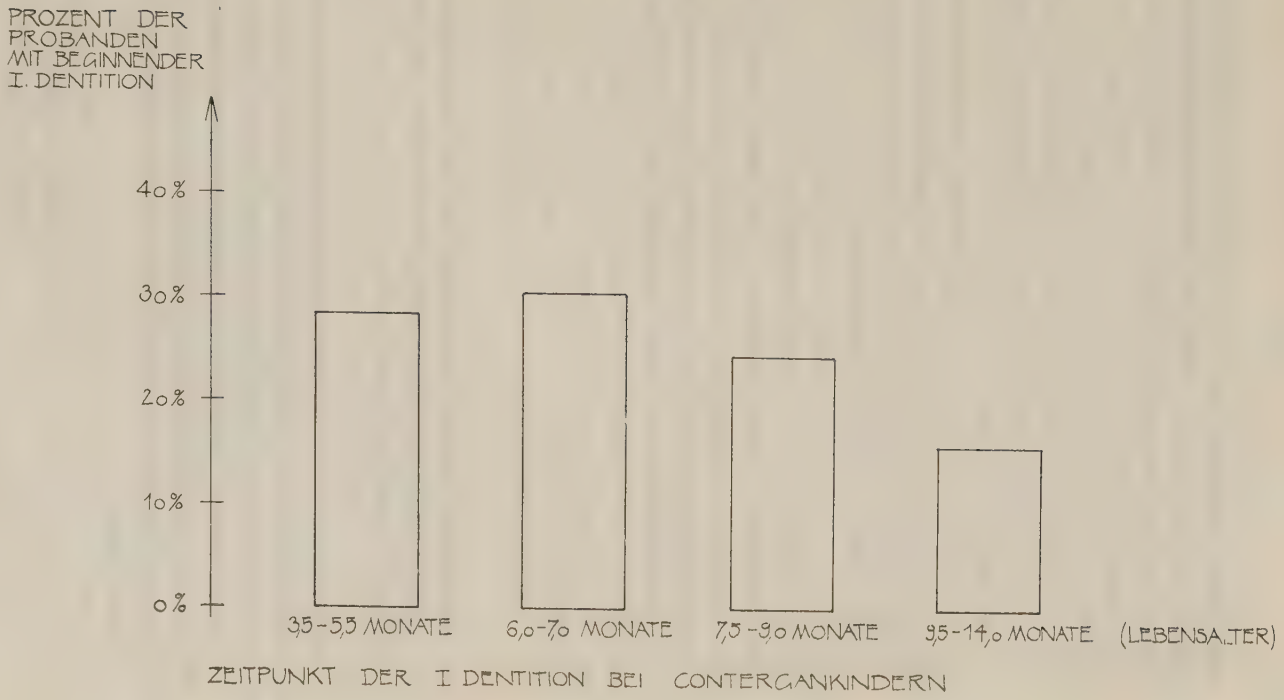
Im Mittel wurde ein Zahnungsbeginn von 7,1 Monaten angegeben. Dieses Ergebnis deckt sich mit den von K o r k h a u s, R e i c h e n b a c h, S c h w a r z u.a. angeführten Daten bei gesunden Kindern. Auch die Befunde von S t a h l ließen auf keine Verschiebung der I. Dentition bei dysmelen Patienten schließen.

Die Streubreite des Dentitionsbeginns der durch Thalidomid geschädigten Kinder erstreckte sich nach unseren Untersuchungen zwischen 3,5 und 14 Monaten. Etwa ein Drittel der Probanden begann demnach zwischen dem 6. und 7. Lebensmonat zu zahnen. Der Rest verteilte sich zu fast gleichen Teilen auf die 1 - 2 Monate davor bzw. dahinter gelegenen Zeitabschnitte; jedes 6. Kind bekam seine ersten Zähne um Vollendung des ersten Lebensjahres. (Abbildung 3)

In Anlehnung an unsere Ergebnisse der körperlichen Entwicklung wurde geprüft, ob sich auch bei der I. Dentition Unterschiede zwischen "Contergankindern" verschiedenen Schädigungsgrades feststellen ließen.

Für die Probanden beider Hauptgruppen wurden fast gleich große Mittelwerte des Dentitionsbeginns errechnet: bei der Gruppe S betrug er 7,12 und bei der Gruppe L 7,17 Monate. (Einteilung in die beiden Hauptgruppen s.S. 14)

Es überraschte, daß zwei Kinder mit schweren Gliedmaßenschäden bereits mit 3,5 Monaten ihren ersten Milchzahn



ZEITPUNKT DER I DENTITION BEI CONTERGANKINDERN

bekommen haben sollen. Auch stammten die Kinder, deren Dentition erst gegen Ende des ersten Lebensjahres eingesetzt hatte, zum überwiegenden Teil aus den Reihen der Leichtgeschädigten.

Wir faßten diejenigen Probanden, deren Dentitionsbeginn vor dem errechneten Mittelwert von 7 Monaten lag, unter "Frühzahner" zusammen. Diesen stellten wir die Gruppe der "Spätzahner" gegenüber. Hier war der Durchbruch des ersten Milchzahnes nach dem 7. Lebensmonat beobachtet worden. Kinder, deren Daten mit dem Mittelwert zusammenfielen, wurden nicht berücksichtigt.

Das Ergebnis dieser Aufgliederung ergab bei den "Frühzahnern" ein geringes Übergewicht der Kinder mit schwer geschädigten Extremitäten (9 : 8). Deutliche Unterschiede hingegen traten bei den "Spätzahnern" in Erscheinung. Hier überwogen die Kinder mit leichteren Gliedmaßenschäden um nahezu das Doppelte (10 : 6).

b) Zweite Dentition

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir bei der Beurteilung der II. Dentition. Die Befunde der Contergan- und der Kontrollgruppe waren fast identisch.

Während von den gliedmaßengeschädigten Kindern 44,8 % bereits mit dem Zahnwechsel begonnen hatten, waren es bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder 46,3 %. Auch die Anzahl der insgesamt durchgebrochenen bleibenden Zähne war bei beiden Untersuchungsreihen nahezu kongruent. So hatten die gesunden Kinder im Mittel 1,97, die geschädigten 1,91 bleibende Zähne.

Diese Beobachtung eines geringen Vorsprunges der gesunden gegenüber den geschädigten Kindern konnte auch bei der Berücksichtigung der vollständig und unvollständig durchgebrochenen Dauerzähne fortgesetzt werden: bei gleicher Anzahl bleibender Zähne waren bei der Kontrollgruppe doppelt so viele Zähne bereits vollständig durchgebrochen wie bei den Dysmelie-Kindern.

Wie auch schon bei der I. Dentition zu verfolgen war, wiesen die durch Thalidomid schwer geschädigten Kinder gegenüber ihren leichter geschädigten Freunden einen Entwicklungsvorsprung auf. Sie stellten nämlich im Mittel nicht nur mehr Probanden mit bleibenden Zähnen (48,5 % gegenüber 41,2 %); auch die durchschnittliche Anzahl bleibender Zähne lag bei ihnen höher (4,5 zu 4,0). Schließlich trafen bei den Probanden der Hauptgruppe S auf einen vollständig durchgebrochenen Zahn 1,1, bei denen der Gruppe L dagegen 1,5 unvollständig durchgebrochenen Zähne. (Einschränkend muß berichtet werden, daß die Kinder der Gruppe S um durchschnittlich 3 1/2 Monate (65,8 gegenüber 62,3 Monate) älter waren als die Gruppe L. Diesem Unterschied kam jedoch keine statistische Signifikanz zu!)

Die Vermutung, daß das Thalidomid eine Veränderung der Durchbruchsreihenfolge bleibender Zähne hervorzurufen vermochte, bestätigte sich nicht. Wir erhielten bei den geschädigten Kindern wie für die gesunden Kinder der Kontrollgruppe fast übereinstimmende Ergebnisse. Danach war der untere Sechsjahr-Molar jeweils der am häufigsten vorkommende Zahn, dicht gefolgt vom mittleren unteren Schneidezahn, dem 1. Molaren des Oberkiefers und - in einzelnen Fällen - vom oberen mittleren und unteren seitlichen Schneidezahn. Andere Zahngattungen als die angeführten wurden nicht beobachtet.

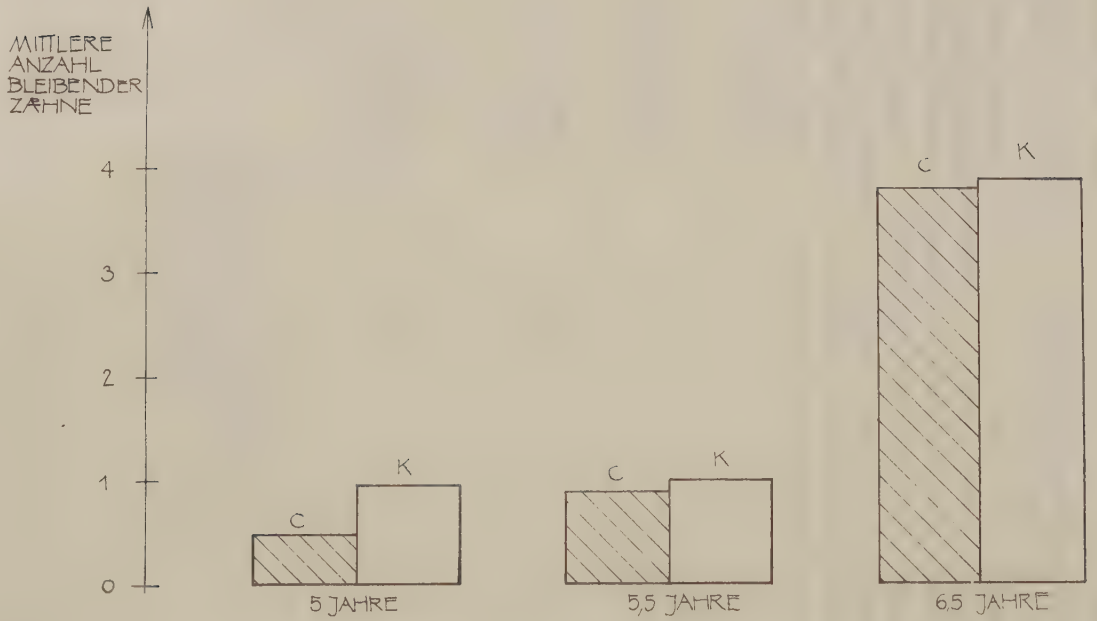
In Tabelle 5 ist ein Verzeichnis der vollständig und unvollständig durchgebrochenen Zähne bei der Contergan- und der Kontrollgruppe angegeben.

T a b e l l e

Zahngattung		C	K
/1/	Gesamtanzahl	4	12
	Im Durchbruch	3	6
	Durchgebrochen	1	6
/1/	Gesamtanzahl	31	39
	Im Durchbruch	19	5
	Durchgebrochen	12	34
/2/	Gesamtanzahl	6	7
	Im Durchbruch	6	7
	Durchgebrochen	-	-
/6/	Gesamtanzahl	32	36
	Im Durchbruch	19	6
	Durchgebrochen	13	3o
/6/	Gesamtanzahl	55	38
	Im Durchbruch	25	8
	Durchgebrochen	3o	3o
	Gesamtanzahl	128	132
	Im Durchbruch	72	32
	Durchgebrochen	56	1oo
	Anzahl d.Kinder	67	67

Tabelle 5: Verzeichnis der vollständig durchgebrochenen und sich im Durchbruch befindlichen bleibenden Zähne bei "Contergankindern" (C) und der gleichaltrigen Kontrollgruppe gesunder Kinder (K)

Die Abhängigkeit der mittleren Zahnzahl vom Lebensalter wurde gleichfalls bestimmt. Zu diesem Zweck übernahmen wir die bereits oben vorgenommene Einteilung des Untersuchungsgutes in jeweils 3 Altersstufen. Das Ergebnis der Berechnung der mittleren Zahnzahl bei "Contergankindern" und der Kontrollgruppe gesunder Kinder gibt Abbildung 4 wieder. Danach ließ sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Untersuchungsreihen feststellen. Der Rückstand der durch Thalidomid geschädigten Kinder gegenüber den gesunden Kindern war in allen 3 Altersstufen zwar wahrnehmbar, aber recht gering; auf eine Signifikanzberechnung wurde verzichtet. Es schien von Bedeutung, daß die Differenz mit zunehmendem Lebensalter abnahm.



MITTLERE ANZAHL BLEIBENDER ZÄHNE BEI CONTERGANKINDERN (C) UND EINER KONTROLLGRUPPE GESUNDER KINDER (K) IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSALTER

III. K a r i e s b e f a l l

Hinsichtlich der Häufigkeit kariösen Befalls der Zähne unserer Probanden mit und ohne Dysmelien konnten wir keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Trotzdem war eine geringgradig erhöhte kariöse Zerstörung des Milchgebisses der "Contergankinder" im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Kinder nicht zu übersehen.

11,9 % der mißgebildeten Patienten hatten ein vollkommen kariesfreies Gebiß, während es bei den normalgliedrigen Probanden 14,9 % waren. Der kariöse Befall betraf somit 88,1 % bzw. 85,1 % der untersuchten Kinder.

Dieser Unterschied kariösen Befalls zwischen den beiden Untersuchungsreihen vertiefte sich beim Vergleich der verschieden stark extremitäten-geschädigten Kinder (s.S. 14) und gewann für die weitere Betrachtung erheblich an Bedeutung.

So lag der Prozentsatz bei den durch Karies zerstörten, noch unversorgten Zähnen für die normalgliedrigen Kinder bei 79,1 %, für die dysmelen Kinder bei 82,1 %. Von den mißgebildeten Probanden waren wiederum die Kinder mit geringeren Schäden bedeutend weniger von Karies befallen (67,7 %) als die Kinder mit schweren Mißbildungen der Extremitäten (96,9 %).

Ausnahmslos aus der Hauptgruppe L kamen diejenigen Probanden, bei denen sich das Gebiß in saniertem Zustand befand. Bei 5,9 % der dysmelen Kinder waren zwar keine kariösen Defekte festzustellen, wohl aber Füllungen, die sich - vor allem an den Füllungsrändern - in einwandfreiem Zustand befanden. Etwas höher, nämlich bei 7,5 %, lag der Prozentsatz der gesunden Kontrollkinder, die ein saniertes Gebiß vorwiesen.

T a b e l l e

	L bzw. S	C	K
Kariesfreie Gebisse	L: 2o,6 S: 3,o	11,9	14,9
Gebisse mit kariösen Zähnen	L: 67,7 S: 96,9	82,1	79,1
Gebisse mit gefüllten Zähnen	L: 38,2 S: 51,8	44,8	44,8
Gebisse mit extrahierten Zähnen	L: 2,9 S: 15,2	8,9	1,4
Sanierte Gebisse	L: 11,8 S: -	5,9	7,5
Kariöser Gesamtbefall (ekf)	L: 79,4 S: 96,9	88,1	85,1

Tabelle 6: Die Zahngesundheit 5 1/2-jähriger "Contergankinder" (C) und eine gleichaltrige Kontrollgruppe gesunder Kinder (K).

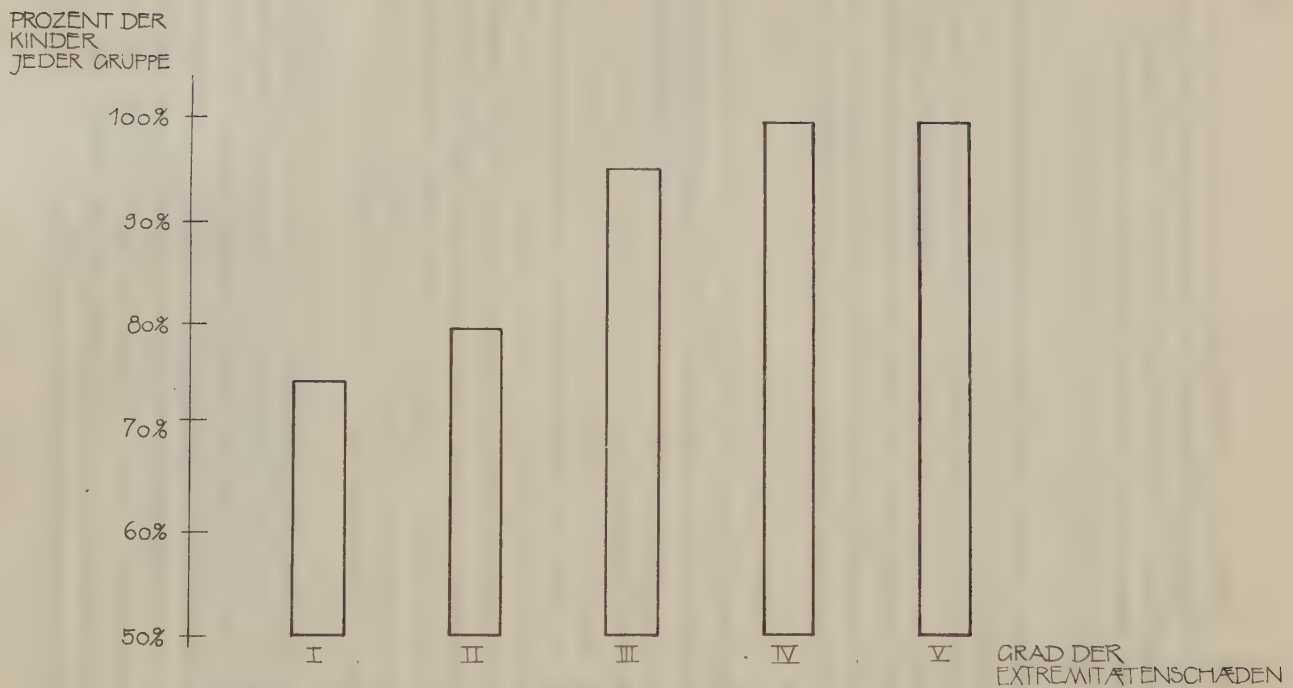
Angaben über die Verteilung in Prozentwerten unter Berücksichtigung der leicht (L) bzw. schwer (S) extremitätengeschädigter Kinder.

Etwa die Hälfte aller Probanden hatten bereits eine oder mehrere Füllungen im Munde; der Prozentsatz war bei beiden Untersuchungsreihen gleich groß (44,8 %). Die schwerer mißgebildeten Kinder waren im Durchschnitt häufiger in zahnärztlicher Behandlung als die leichter Geschädigten.

Schließlich mußten noch zu den Kennzeichen kariösen Befalls Extraktionen gerechnet werden. Es galt hierbei, durch Befund und Anamnese alle jene Fälle auszuschließen, bei denen das Fehlen von Zähnen als durch den Zahnwechsel physiologisch bedingt anzusehen war. Bei den Leichtgeschädigten sowie bei der Kontrollgruppe trafen wir jeweils einen Probanden mit vorzeitig extrahierten Zähnen, bei den Schwergeschädigten jedoch fünf.

Um nun abschließend ein objektives Bild der Zahngesundheit unserer Probanden zu bekommen, durften sinngemäß Gebisse, bei denen Anzeichen kariösen Befalls in verschiedenen Kombinationen vorkamen, nur einmal ausgewertet werden. Als Bewertungsmaßstab wurden extrahierte, kariöse und gefüllte Zähne im Sinne des sogenannten ekf-Systems zugrunde gelegt. Unter Beachtung dieser Kriterien zeigte sich der kariöse Einfluß bei der Contergangruppe in etwas höherem Ausmaß als bei der Kontrollgruppe (88,1 % gegenüber 85,1 %). Der Anteil der Kinder mit schweren Extremitätenmißbildungen und kariesfreiem Gebiß betrug nur 3,1 %, während aus der Gruppe der Leichtgeschädigten 2o,6 % zahngesund waren.

Tabelle 6 gibt den Vergleich der Zahngesundheit zwischen leicht- und schwer-extremitätengeschädigten "Contergankindern" sowie der Kontrollgruppe gesunder Kinder an. Als Ergänzung mag hierzu Abbildung 5 dienen; durch Aufsplitterung der Hauptgruppen L und S in die ursprünglichen Untergruppen O bis V (s.S. 13) wird das mit dem Grad der Extremitätenschädigung parallele Ansteigen der Karies bei den thalidomid-geschädigten Kindern offenbar.



KARIÖSE GEBISSE BEI CONTERGANKINDERN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER EXTREMITÄTENSCHÄDEN

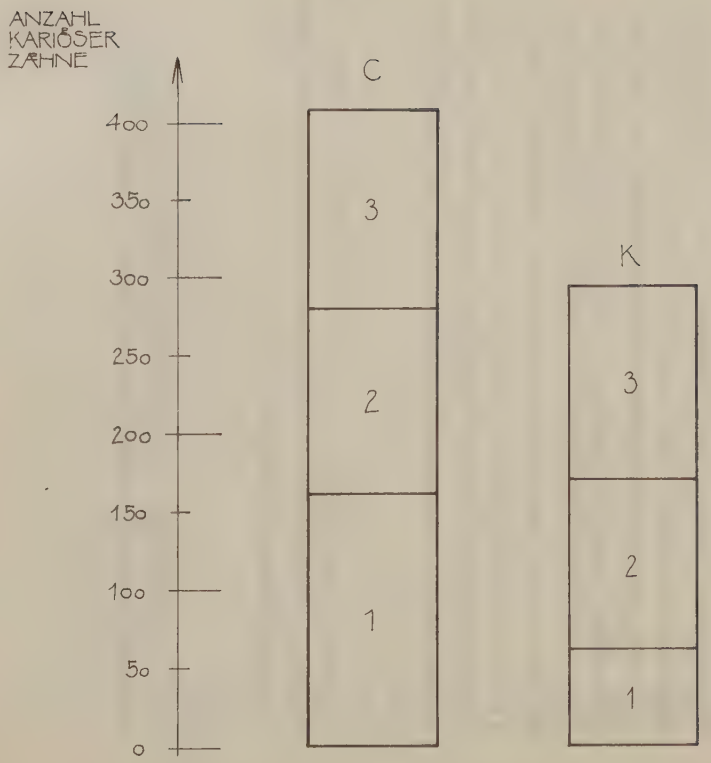
Es sei auch noch auf die Kariesintensität hingewiesen: Im Durchschnitt hatten die durch Thalidomid geschädigten Kinder 6,1 kariöse Zähne. Kinder der Hauptgruppe S wiesen dabei 7,3, die der Gruppe L dagegen nur 4,7 kariöse Zähne auf. Noch weniger, nämlich nur 4,3 kariöse Zähne, hatten die gesunden Kinder der Kontrollgruppe.

Bei den kariös erkrankten Zähnen unterschieden wir drei Grade kariösen Befalls. Zähne ersten Grades hatten nur geringfügige kariöse Defekte, so daß die Sonde gerade eben stecken blieb. Bei der nächsten Stufe (Grad 2) war es bereits zu ausgedehnten Defekten gekommen; Grad 3 deutete schließlich auf eine völlige Zerstörung des Zahnes mit Pulpentod hin.

Das Ergebnis dieser Aufgliederung wurde in Abbildung 6 deutlich gemacht. Dabei ergab sich für die "Contergankinder" eine fast gleichmäßige Verteilung der drei Kariesgrade, wobei allerdings Zähne mit nur geringen Defekten leicht im Vordergrund standen. Im Gegensatz dazu wurden bei der Kontrollgruppe der gesunden Kinder verhältnismäßig wenige Zähne mit Kariesgrad 1 verzeichnet. (Gefüllte Zähne blieben bei dieser Bewertung unberücksichtigt, extrahierte Zähne wurden dem Kariesgrad 3 zugerechnet.)

Besonders hervorzuheben ist, daß weder bei den durch Thalidomid geschädigten Kindern noch bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder bleibende Zähne kariös erkrankt waren.

Die Einzelbefunde der Zahnuntersuchung bei den dysmelen Kindern sind im Anhang übersichtlich zusammengestellt, (S. 60 und 61).



ANZAHL KARIÖSER ZÄHNE BEI CONTERGANKINDERN (C) UND EINER KONTROLLGRUPPE GESUNDER KINDER (K) UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER KARIESGRADE 1, 2 UND 3

III. Auswertung der Anamnesen

Der Versuch einer Erhebung, in welchem Zeitraum und in welcher Dosis die Einnahme des thalidomid-haltigen Medikaments erfolgte, stieß auf erhebliche Schwierigkeiten. Nur etwa die Hälfte der Mütter konnte die dazu notwendigen genauen Angaben erbringen. Dennoch wurden die gewonnenen Anamnesen in tabellarischer Form zusammengestellt (Anhang); die für jedes Kind zutreffende Krankheitsbezeichnung der Dysmelien wurden den Krankenblättern des "Ambulatoriums für gliedmaßengeschädigte Kinder der Universität München" entnommen.

Bei Durchsicht der Anamnesen zeigte es sich, daß der Zeitpunkt der Einnahme des Thalidomids beträchtlich variierte. So war dies nach Angaben von 4o Müttern der I. bzw. II. Monat, von 6 weiteren Müttern wurden noch zusätzlich Mens III und IV angegeben. In einem Fall erfolgte die Einnahme vom II. bis zum IX. Monat, in einem anderen Fall gar während der gesamten Gravidität.
So führte in einem Fall eine einzige Tablette zu den typischen Mißbildungen, während in einem anderen Fall angeblich 3o Tabletten eingenommen worden waren; von 6 Müttern wurde das Thalidomid in flüssiger Form zugeführt.
Zwischen dem Zeitpunkt der Einnahme des Medikaments und seiner Dosis einerseits und dem Erscheinungsbild der Mißbildungen andererseits konnten keine Korrelationen gefunden werden. Dies gilt sowohl für die an den Extremitäten sich manifestierenden Fehlbildungen als auch für die am Zahnsystem aufgetretenen Schäden.
Damit standen unsere Ergebnisse in Einklang zu denen von Lenz, Weicker und Nachtsheim, die zwischen der eingenommenen Menge Thalidomid und der Schwere der Mißbildungen keine Zusammenhänge gefunden hatten. Gleichzeitig sahen wir keinen Anhaltspunkt für die Vermutung Daldeups, der die Möglichkeit einer Schädigung der bleibenden Zähne für den Fall annahm, daß die Thalidomid-Applikation im letzten Schwangerschaftsdrittel erfolgte.

c) DISKUSSION

Bei der Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der körperlichen Entwicklung der Contergankinder ließen sich in ausgeprägtem Maße statistisch signifikante Differenzen zwischen den durch Thalidomid unterschiedlich geschädigten Patienten feststellen. Dabei lief der Entwicklungsrückstand mit dem Schweregrad der Extremitätenschädigung parallel und ließ sich mit fortschreitender Schwere der Mißbildung mit prägnanter Konstanz verfolgen.

Die Körperlängenunterentwicklung, bedingt durch einen Rückstand der Schwergeschädigten gegenüber den Leichtgeschädigten in Körper- und Sitzhöhe, ließ den Schluß zu, daß das Thalidomid auf das Wachstum von Rumpf und Extremitäten gleichermaßen eine entwicklungshemmende Wirkung auszuüben vermochte. Durch die sich an den Gliedmaßen manifestierenden Mißbildungen wurde diese "wachstumshemmende Wirkung des Thalidomids" nach außen hin sichtbar; die mangelhaft ausgebildeten Arme und Beine geben uns lediglich einen Fingerzeig dafür, in welchem organspezifisch wirksamen Zeitraum die Thalidomid-Applikation erfolgte.

Daß auch das Körpergewicht der verschieden geschädigten Kinder unterschiedliche Werte aufwies, mag nicht besonders verwundern, wiesen doch die Kinder mit ausgeprägterem Schädigungsgrad ein oft erhebliches Defizit in der Ausbi dung ihrer Gliedmaßen auf.

Die Gegenüberstellung der Befunde von Kopf- und Brustumfang ergab bei den Kindern mit schweren Extremitätenschäden zwar niedrigere Werte, doch konnte die Signifikanzprüfung die Unterschiede statistisch nicht sichern.

Hier konnten wir jedoch die Beobachtung machen, daß schwer extremitäten-geschädigte Kinder in einzelnen Fällen besser entwickelt waren als leichter geschädigte. Zu gleichen Ergebnissen, die als durch die Integration mit der Umwelt mitbedingt angesehen wurden, kam S i e v e r t bei der Beurteilung der geistigen Entwicklung von Dysmelien-Kindern. Es könnte aber auch sein, daß der primär in irgend einer Weise geschädigte Organismus im Laufe seiner Entwicklung bemüht ist, dieses Defizit in gewisser, für ihn geeignete Weise zu kompensieren - eine Vermutung, für deren Gültigkeit sich noch anderweitig Anhaltspunkte ergaben.

Eine unterschiedliche Entwicklung verschieden stark geschädigter Kinder konnte, wenn auch in anderen Bereichen, S i e v e r t verfolgen. Anhand von psychologischen Untersuchungsverfahren, durch die das geistige Entwicklungsniveau von Dysmelie-Kindern getestet werden sollte, zeigten die "leicht amr-geschädigten Probanden einen höheren Entwicklungsstand als die mittel arm-geschädigten, und diese wiederum einen höheren als die schwer arm-geschädigten." Diese Ergebnisse, sowie unsere Untersuchungsbefunde, gaben ein Zeugnis dafür, daß auch bei den durch Thalidomid geschädigten Kindern die geistige und körperliche Entwicklung eng aneinander verknüpft sind.

Wenn sich echte Unterschiede in der körperlichen Entwicklung zwischen verschiedenartig geschädigten Patienten nachweisen ließen, so müßten sinngemäß solche Unterschiede auch zwischen der Gesamtheit der Probanden mit Dysmelien und den Kindern mit normal ausgebildeten Gliedmaßen bestehen.

In der Tat wurde diese Vermutung durch die vergleichende Untersuchung mit der Kontrollgruppe bestätigt: Die körperliche Unterentwicklung der durch Tahlidomid geschädigten Kin-

der gegenüber den Probanden mit normal ausgebildeten Extremitäten wurde bei sämtlichen von uns berücksichtigten Körpermaßen - Kopfumfang ausgenommen - statistisch gesichert. Die an der Kontrollgruppe gesunder Kinder gewonnenen Ergebnisse stimmten mit den in der Literatur angegebenen Daten (F e r s t l, M a r s h a l l, O p p i t z - S c h m i d t u.a.) gut überein.

Auch die Wachstumsgeschwindigkeit der dysmelen Probanden wich von der der gesunden Kinder ab: Mit zunehmendem Lebensalter konvergierten die Wachstumskurven der geschädigten Kinder gegen die der normalgliedrigen. H e l l b r ü g g e, R u t e n f r a n z und G r a f betonten, daß sich die biologische Lebensleistung eines Individuums von Jahr zu Jahr ändert; nach L e n z erfolgt das Wachstum und die Entwicklung gewissermaßen "ruckweise". Aufgrund der dargestellten Wachstumskurven scheint ein solcher "Ruck" bei den durch Thalidomid geschädigten Kindern zu einem anderen Zeitpunkt abgelaufen zu sein als bei den Kindern mit voll ausgebildeten Gliedmaßen. Eigenartigerweise war die Körperhöhenentwicklung hiervon ausgeschlossen.

Aus dieser erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit der geschädigten Kinder könnte geschlossen werden, daß der embryonal geschädigte Organismus sein Defizit wieder aufzuholen bestrebt ist - ein Vorgang, für den es in der Welt des Lebendigen viele Beispiele gibt. Dies gelingt ihm jedoch nicht bei den am stärksten geschädigten Organen, den Extremitäten (paralleler Verlauf der Kurven).

Dieses Phänomen der "Kompensation des Entwicklungsdefizits" würde sich mit der Theorie von H e l l m a n n, D u k e und T u c k e r vereinen, nach der das Thalidomid keineswegs die Verkrüppelung vorher gesunder Früchte bewirkt. Vielmehr soll es die Kinder, die wegen einer vorhandenen Fehlbildung gar nicht erst lebend zur Welt kommen würden, am Leben erhalten.

Durch die Abhandlung "De maxillae inferioris monstrosa parvitate et defectu" hatte S c h u b a r t h bereits vor 150 Jahren auf einen möglichen Zusammenhang von Gliedmaßen- und Gebißmißbildungen hingewiesen (S t a h l). Dieser Zusammenhang wird dadurch möglich, daß sich nach D i e c k h o f f die Determinationszeiten der Zähne und der Extremitäten teilweise überschneiden. (Bereits zu Beginn dieser Arbeit wurde von der Entwicklungsgeschichte her das Einwirken des Thalidomids auf Extremitäten und Zahnsystem deutlich gemacht.)

Dementsprechend mußten wir hinsichtlich des Zahnsystems auch zu ähnlichen Ergebnissen kommen wie bei der körperlichen Entwicklung. Tatsächlich waren wiederum Unterschiede sowohl zwischen Leicht- und Schwergeschädigten wie auch zwischen der Contergan- und der Kontrollgruppe zu verfolgen.

Eigenartigerweise waren die leichter extremitäten-geschädigten Kinder häufiger von Zahnstellungs- und Kieferanomalien befallen als ihre schwerer geschädigten Altersgenossen. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu unseren gesamten übrigen Befunden; für seine Deutung konnten wir keine Anhaltspunkte finden. Vielleicht würde es sich im Rahmen ähnlicher, zusammenfassender Untersuchungen als Folge eines verhältnismäßig geringeren Untersuchungsgutes erweisen.

Recht merklich fielen dagegen die Unterschiede zwischen den verschieden Geschädigten hinsichtlich der Kinder mit Bißanomalien aus. Unser auffälligstes Ergebnis stellte der enorme Anstieg der Dysmelie-Kinder mit Merkmalen einer Progenie dar, worauf auch schon S t a h l hingewiesen hatte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß das Thalidomid im Oberkieferbereich eine einseitige Wachstumshemmung bewirkte, während der Unterkiefer normal ausgebildet oder gar einer Überent-

wicklung (im Sinne einer "Kompensation des Entwicklungsdefizits") ausgeliefert war. Recht gut fügte sich in unser Bild der stufenweisen Schädigung die Tatsache, daß der Befall an Progenie mit fortschreitender Schwere der thalidomid-bedingten Mißbildung ebenfalls zunahm.

Das vermehrte Vorkommen der verschiedenen Arten von Kieferkompression ließ auf eine Schädigung der knöchernen Basis im Sinne einer Unterentwicklung schließen. Damit wäre auch der Zusammenhang zu den Untersuchungen von M ü l l e r - W a c h e n d o r f, die bei 42o Jugendlichen mit deutlich wahrnehmbaren Skelettdeformierungen in 35o Fällen Gebißanomalien feststellten, hergestellt. Als ätiologisches Moment wurde eine Schwäche des Binde- und Stützgewebes angenommen, eine Störung, die durch das Thalidomid als "besonders geartetes Mesenchymgift" (G o e r t t l e r) durchaus herbeigeführt werden könnte.

Kinder mit Kieferanomalien zeigten nach M i l l e r und H o b s o n einen höheren Kariesbefall als Kinder mit normaler Okklusion. R o d e n k i r c h e n sah im Auftreten von Anomalien einzelner Zähne oder Zahnabschnitte die Möglichkeit einer geringeren Kariesressistenz gegeben. Somit war auch bei unserem Untersuchungsgut mit einem vermehrten Kariesbefall zu rechnen. Darauf hatte auch schon B l a n k hingewiesen, der den Gebißzustand eines 6-jährigen Contergankindes als "desolat" bezeichnete.

Unsere Vermutung wurde vielfach bestätigt: Zwar waren die Unterschiede nicht gravierend, aber immerhin stellten wir bei den dysmelen Kindern eine höhere Kariesanfälligkeit als bei der Kontrollgruppe gesunder Kinder fest. Damit standen diese Befunde zum Teil im Gegensatz zu denen von S t a h l, der zwar ebenfalls von einem höheren Grad der Kariesintensität im kariösen Gebiß sprach, der aber bei

den Dysmelie-Kindern einen um 5 % niedrigeren Anteil kariöser Gebisse gegenüber der Kontrollgruppe errechnete.

In Analogie zu unseren bisherigen Ergebnissen konnte beobachtet werden, daß auch die Zahngesundheit mit zunehmendem Ausmaß körperlicher Mängel abnahm. Sicherlich spielt hierbei eine Reihe von Faktoren eine besondere Rolle: eine gewisse Zurückhaltung und Scheu der Eltern, ihre Kinder der Öffentlichkeit, d.h. auch einer zahnärztlichen Untersuchung und Behandlung zuzuführen. Daneben dürften unzweckmäßige Nahrung (aus Mitleid gegebene Süßigkeiten) sowie mangelnde (körperlich bedingte) Zahnpflege von entscheidender Bedeutung sein, und dies umso mehr, je auffälliger die Gliedmaßenschäden waren.

Wenn sich aufgrund unserer Untersuchungen ein Rückstand in der körperlichen Entwicklung der durch Thalidomid geschädigten Kinder ergab, so mußten die entwicklungshemmenden Auswirkungen des Thalidomids auch beim Durchbruch der Zähne der Kinder ihre Bestätigung finden. Wird doch der Entwicklungszustand des Gebisses als eines der körperlichen Reifemerkmale gewertet (F ü c h t e u.a.).

Entgegen dieser Hypothese konnte in Übereinstimmung mit S t a h l keine auffallende zeitliche Verzögerung der Dentitionen beobachtet werden, wenngleich auch Tendenzen zu einer geringen Retardierung bei beiden Dentitionen nicht zu übersehen waren.

Demgegenüber traten aber auch Anzeichen einer Durchbruchsbeschleunigung bei beiden Dentitionen der dysmelen Kinder zu Tage. Es könnte sein, daß hier jenes Phänomen eine Rolle spielt, das wir auch bei der körperlichen Entwicklung der durch Thalidomid schwer-geschädigten Kinder verfolgten und als "Kompensation des Entwicklungsdefizits" bezeichneten.

Eine Änderung der Durchbruchsreihenfolge bleibender Zähne konnte bei den durch Thalidomid geschädigten Kindern ebenfalls nicht beobachtet werden. Die Ergebnisse deckten sich vielmehr mit den Befunden der Kontrollgruppe gesunder Kinder sowie den in der Literatur (D o g a n, F ü c h t e, H e n k e, M i c k e l, S c h a p i r a u.a.) angegebenen Daten. Bei Kindern mit Embryopathie rubeolaris hatte dagegen E v a n s von außerordentlichen Aeythmien beider Dentitionen berichtet. Aufgrund vorliegender Untersuchungen scheint also keine Parallelität zwischen einer viralen und einer medikamentösen (hier thalidomid-bedingten) Schädigung während der Schwangerschaft zu bestehen.

Wir hatten die Frage gestellt, ob das Thalidomid "nur" zu Schädigungen einzelner Organe Anlaß gab, oder ob es eine Beeinträchtigung des Gesamtorganismus in seiner Entwicklung bewirkte. Aufgrund unserer Untersuchungen müssen wir diese Frage, wenn auch mit einigen Einschränkungen, positiv beantworten. Die Annahme G o e r t t l e r ' s, "daß Individuen mit positiver Thalidomid-Anamnese vielfach auch unsichtbare oder funktionelle Abweichungen erkennen lassen", gewinnt dadurch wesentlich an Bedeutung. "Vielfach wird angenommen, daß mit der Erfassung der sichtbaren Abweichungen das meiste erkannt sei. Der Thalidomid-Schaden reicht aber in Wirklichkeit weit in die Intimstruktur des Organismus, ist somit größtenteils äußerlich unsichtbar. Hier handelt es sich um Veränderungen am Mesenchym weiterer Organe bzw. am Stützgewebsapparat des Organismus; wir finden mehr oder weniger bedeutsame Abweichungen, von denen man jede einzelne für sich nicht besonders schwer bewerten würde. Dies ändert sich aber, wenn kleinere und mittlere Abweichungen gehäuft vorkommen. Dann gewinnen sie einen anderen Stellenwert, indem sie als Zeichen eines komplexen Schadens imponieren." Neben

diesen somatischen Schäden sind die "Contergankinder" aber auch mit besonderen psychischen Problemen belastet: Mit zunehmendem Alter werden sie sich der Tragweite ihrer körperlichen Mängel bewußt. Gehemmte Sozialbeziehungen, mangelndes Selbstbewußtsein, Kontaktschwäche, Lern- und Verhaltensstörungen werden die Folge sein. Aufgabe und Ziel intensiver heilpädagogischer Betreuung muß es daher sein, den Kindern die Eingliederung in unsere Gesellschaft zu erleichtern.

D) ZUSAMMENFASSUNG

Im Frühjahr 1967 wurden an 67 thalidomid-geschädigten Kindern und an einer Kontrollgruppe gesunder Kinder vergleichende Untersuchungen über die körperliche Entwicklung und das Zahnsystem durchgeführt.

Nach Besprechung der einschlägigen Literatur zum Themenkreis "Thalidomid-Embryopathie" erfolgte die Beschreibung der Untersuchungstechnik und -methodik.

Aufgrund der Extremitätenbefunde wurden die dysmelen Probanden in verschiedene Schädigungsklassen eingestuft. 34 Leichtgeschädigten standen 33 Schwergeschädigte gegenüber. Diese Einteilung führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Schwergeschädigten wiesen in allen von uns berücksichtigten Körpermaßen niedrigere Werte auf als die Leichtgeschädigten. Für Körper- und Sitzhöhe wie für das Körpergewicht konnten statistisch signifikante Differenzen gesichert werden.

2. Die "Contergankinder" in ihrer Gesamtheit waren wiederum schlechter entwickelt als die Kontrollgruppe gesunder Kinder. Ihre Körper- und Sitzhöhe, Gewicht und Brustumfang wiesen statistisch echte Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

3. Als wichtigstes Ergebnis der Untersuchung des Zahnsystems ragte der extrem hohe Anteil (26,9 %) der thalidomid-geschädigten Kinder, und hier wiederum der schwergeschädigten, mit Kennzeichen einer Progenie heraus. Die dysmelen Kinder waren häufiger von Zahn-, Kiefer- und Bißanomalien befallen als die Kontrollgruppe normal-

gliedriger Kinder. Thalidomid-spezifische Anomalien des Zahnsystems wurden nicht beobachtet.

4. "Der Durchbruch der Milch- und der bleibenden Zähne erfolgte bei einem Teil der mißgebildeten Kinder mit einer geringen Verzögerung." Auch hinsichtlich der II. Dentition waren die geschädigten Kinder etwas im Rückstand.

5. Der Kariesbefall der "Contergankinder", der mit steigendem Schädigungsgrad der Extremitäten anwuchs, war im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Kinder geringfügig erhöht.

6. "Der Beeinträchtigung des thalidomid-geschädigten Organismus in seiner Gesamtentwicklung standen Ergebnisse gegenüber, die auf eine 'Kompensation des Entwicklungsdefizits' (der körperlichen Entwicklung und der Dentition) hindeuteten."

Die Auswertung der Anamnese ergab zwischen dem Zeitpunkt der Einnahme des Thalidomids einerseits und seiner Dosis und dem Erscheinungsbild der Schäden an Extremitäten und des Zahnsystems andererseits keine Zusammenhänge.

Abschließend wurde auf das soziale Problem der "Contergankinder" hingewiesen.

E) ANHANG

Es werden die Einzelergebnisse der 67 untersuchten "Contergankinder" wiedergegeben. Die auf S. 59 und 60 angeführten Daten beziehen sich auf die somatischen Werte.
Es bedeuten:

a) Fortlaufende Nummer des Probanden
b) leicht (L) und schwer (S) extremitäten-geschädigt
c) Geschlecht
d) Alter (Monate)
e) Körperhöhe (cm)
f) Sitzhöhe (cm)
g) Körpergewicht (kg)
h) Kopfumfang (cm)
i) Brustumfang (cm)

Auf S. 61 und 62 sind die Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung zusammengestellt. Die fortlaufende Nummer erfolgt hierbei in der gleichen Reihenfolge wie oben. Es bedeuten:

a) Fortlaufende Nummer des Probanden
b) leicht (L) und schwer (S) extremitäten-geschädigt
c) Geschlecht
d) Alter (Monate)
e) Anomalien + bzw. -
f) Gesamtanzahl kariöser Zähne
g) Zähne mit Kariesgrad 1
h) Zähne mit Kariesgrad 2
i) Zähne mit Kariesgrad 3
k) Anzahl der gefüllten Zähne
l) Anzahl der bleibenden Zähne
m) Zeitpunkt der I. Dentition (Monat)

Die Einzelanamnesen sind auf S. 63 - 65 zu ersehen.
Es bedeuten:

a) Fortlaufende Nummer des Probanden
b) Wievieltes Kind der Familie
d) Zeitraum der Einnahme von Thalidomid
d) Dosis des Medikaments
e) Aus dem Krankenblatt entnommene Dysmelie-Bezeichnung.

Einzelergebnisse / Körpermaße

1)	S	m	83	113,o	6o,o	16,5	52,5	57,o
2)	L	w	62	112,5	6o,5	17,5	52,5	56,5
3)	L	m	59	111,5	6o,o	18,o	53,o	58,5
4)	L	m	65	1o4,o	56,5	17,o	52,o	53,o
5)	L	m	66	115,5	62,5	2o,5	51,o	62,o
6)	S	w	68	1o7,o	59,9	2o,o	51,o	64,o
7)	S	w	62	1o5,o	57,5	12,o	48,o	48,o
8)	L	w	68	111,o	6o,5	21,o	5o,o	62,o
9)	S	m	55	93,5	54,o	12,o	49,5	51,o
10)	S	w	56	99,o	55,o	12,5	48,5	55,o
11)	S	w	77	115,5	62,o	2o,5	52,5	59,5
12)	L	w	65	118,o	61,5	23,o	5o,5	61,5
13)	L	m	56	1o3,5	55,5	14,o	5o,5	53,o
14)	S	w	61	1o1,o	55,5	13,5	51,5	51,5
15)	S	w	71	1o7,o	59,5	15,5	51,o	53,o
16)	S	m	58	96,5	51,o	13,o	52,5	49,o
17)	S	w	61	-	5o,o	11,o	51,5	52,5
18)	S	m	8o	11o,o	6o,o	16,o	5o,5	59,o
19)	L	m	>o	118,o	66,o	23,o	53,5	61,o
20)	L	w	61	1o8,o	6o,o	17,o	49,5	52,o
21)	L	w	68	112,5	63,5	21,5	51,o	59,o
22)	L	w	63	118,o	61,o	15,o	48,o	51,o
23)	L	w	62	1o8,o	57,5	14,5	5o,5	51,5
24)	S	m	59	1o2,o	59,o	13,o	51,o	56,o
25)	S	m	67	-	52,o	1o,o	5o,o	54,o
26)	S	m	64	113,o	52,o	15,5	54,o	52,o
27)	L	m	67	1o9,o	59,9	17,o	5o,5	59,o
28)	L	m	55	1o6.5	58,o	15,5	52,o	57,o
29)	S	w	77	112,o	6o,o	14,5	49,5	51,o
30)	L	m	58	11o,o	58,o	18,o	5o,o	57,5
31)	L	m	67	1o9,o	58,5	17,5	51,o	55,5
32)	S	m	67	117,o	62,o	17,o	51,5	54,5
33)	S	m	68	114,o	6o,o	19,o	52,o	58,5

a	b	c	d	e	f	g	h	i
34)	L	m	64	115,o	65,o	18,o	53,5	56,o
35)	O=L	m	59	1o4,o	55,o	2o,o	53,o	56,o
36)	S	m	79	-	59,o	18,o	51,5	59,5
37)	S	m	69	118,5	63,o	18,5	55,o	55,5
38)	L	m	58	11o,o	61,o	15,o	49,o	5o,o
39)	L	w	58	1o8,5	57,o	18,5	53,5	55,o
40)	L	w	59	1o7,5	59,o	16,o	53,o	53,o
41)	S	w	8o	1o3,o	59,o	18,o	51,o	54,o
42)	L	w	63	111,o	61,o	17,o	51,o	55,o
43)	S	m	74	111,o	58,o	16,o	53,o	56,o
44)	L	m	56	1o9,o	57,o	17,o	51,5	53,o
45)	S	w	71	1o9,o	68,5	15,5	51,o	53,o
46)	S	m	63	1o2,o	56,o	13,5	51,o	51,o
47)	S	w	62	-	61,o	21,o	53,o	67,o
48)	L	w	57	1o9,o	6o,5	19,o	51,o	57,o
49)	S	w	6o	1o5,o	57,o	14,5	49,5	51,o
5o)	S	w	74	92,5	51,o	12,o	48,o	53,5
51)	S	w	62	1o8,o	57,o	15,5	51,o	53,5
52)	L	w	71	113,5	58,5	19,5	49,5	55,5
53)	L	w	66	1oo,o	59,o	12,5	49,5	49,o
54)	S	w	59	1o7,o	53,o	16,o	51,o	53,5
55)	L	m	64	1o5,o	56,5	17,o	54,o	53,5
56)	L	m	59	1o5,o	58,o	18,o	52,5	56,o
57)	L	w	71	1o4,o	62,o	19,o	52,o	55,o
58)	S	m	65	99,o	52,o	12,5	47,o	48,5
59)	L	m	6o	1o2,o	53,o	15,o	52,o	54,o
6o)	S	w	59	-	55,o	12,o	48,o	57,5
61)	L	m	61	95,o	5o,o	13,o	51,5	52,5
62)	L	w	64	1o9,o	57,5	17,o	51,5	53,o
63)	L	w	58	99,o	56,o	13,o	49,o	52,5
64)	S	w	56	1o4,o	52,o	15,o	5o,o	51,o
65)	L	m	56	1o2,o	56,o	14,5	5o,5	52,o
66)	L	m	56	1o3,o	56,o	16,5	52,5	55,5
67)	S	m	66	1o5,o	57,o	16,5	51,5	59,o

Einzelergebnisse / Zahnsystem

a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l	m
1)	S	m	83	+	-	-	-	-	-	4	-
2)	L	w	62	+	3	3	-	-	8	-	1o,o
3)	L	m	59	+	-	-	-	-	-	-	1o,5
4)	L	m	65	+	-	-	-	-	4	-	-
5)	L	m	66	+	9	4	2	3	-	2	-
6)	S	w	68	+	12	6	4	2	1	4	-
7)	S	w	62	+	7	1	6	-	4	-	-
8)	L	w	68	+	5	1	2	2	3	7	-
9)	S	m	55	+	5	2	2	1	-	-	4,5
10)	S	w	56	+	9	2	4	3	-	-	-
11)	S	w	77	+	1o	6	3	1	-	2	6,o
12)	L	w	65	+	6	3	3	-	-	3	-
13)	L	m	56	+	-	-	-	-	-	-	-
14)	S	w	61	+	5	-	1	4	-	-	7,o
15)	S	w	71	+	4	4	-	-	3	-	-
16)	S	m	58	+	8	6	2	-	4	-	-
17)	S	w	61	+	2o	-	4	16	-	2	9,o
18)	S	m	8o	+	1	1	-	-	8	7	-
19)	L	m	7o	+	1	1	-	-	2	4	-
20)	L	w	61	+	5	5	-	-	7	2	8,o
21)	L	w	68	+	-	-	-	-	1	9	5,o
22)	L	w	63	+	8	2	5	1	3	-	1o,o
23)	L	w	62	+	14	7	3	4	-	-	8,o
24)	S	m	59	+	4	2	2	-	2	4	7,o
25)	S	m	67	+	16	9	1	6	-	-	9,o
26)	S	m	64	+	16	11	1	4	-	5	7,o
27)	L	m	67	-	-	-	-	-	-	4	-
28)	L	m	55	+	2	2	-	-	-	-	5,o
29)	S	w	77	+	7	4	3	-	4	4	8,o
30)	L	m	58	+	-	-	-	-	-	-	-
31)	L	m	67	-	2	-	1	1	-	-	-
32)	S	m	67	+	1o	5	5	-	-	9	5,o
33)	S	m	68	+	8	7	1	-	3	7	3,5

a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l	m
34)	L	m	64	-	-	-	-	-	-	-	-
35)	O=L	m	59	+	1o	1	5	4	-	1	7,o
36)	S	m	79	+	2	2	-	-	4	6	6,o
37)	S	m	69	+	16	4	3	9	7	-	8,o
38)	L	m	58	+	5	4	1	-	-	-	-
39)	L	w	58	+	-	-	-	-	2	-	5,o
40)	L	w	59	+	-	-	-	-	-	-	6,o
41)	S	w	8o	+	6	-	2	4	2	7	-
42)	L	w	63	-	-	-	-	-	6	-	4,o
43)	S	m	74	+	2o	1	3	16	-	2	6,o
44)	L	m	56	+	7	-	7	-	-	-	-
45)	S	w	71	+	3	3	-	-	1	3	12,o
46)	S	m	63	+	2	-	2	-	7	-	6,o
47)	S	w	62	+	5	2	3	-	-	-	6,o
48)	L	w	57	-	8	6	2	-	-	1	4,o
49)	S	w	6o	+	3	1	2	-	4	-	7,o
50)	S	w	74	+	1	1	-	-	-	-	-
51)	S	w	62	+	5	5	-	-	5	2	-
52)	L	w	71	+	4	2	2	-	9	6	-
53)	L	w	66	+	12	-	-	12	-	4	8,o
54)	S	w	59	+	5	3	2	-	-	-	8,o
55)	L	m	64	-	7	3	2	2	1	-	-
56)	L	m	59	-	5	2	2	1	-	-	8,o
57)	L	w	71	+	1	-	1	-	-	5	4,o
58)	S	m	65	+	2o	1	2	17	-	-	7,o
59)	L	m	6o	+	11	3	7	1	-	-	12,o
60)	S	w	59	+	4	3	1	-	-	-	3,5
61)	L	m	61	+	8	2	5	1	-	-	14,o
62)	L	w	64	+	19	3	3	13	-	4	5,o
63)	S	w	58	+	1	1	-	-	-	-	7,o
64)	S	w	56	+	5	4	1	-	1	-	-
65)	L	m	56	+	-	-	-	-	-	-	7,o
66)	L	m	56	+	7	4	3	-	2	-	1o,o
67)	S	m	66	+	1o	-	9	1	2	4	-

Einzelanamnesen

a	b	c	d	e
1)	1.	I.	17	Humerus-Schaltstück-Ektromelie bds.
2)	-	-	-	Ektromelie li.,Humerus-Hypoplasie u. Radiusaplasie bds., Ulna-Aplasie u. Klumphand bds.
3)	1.	I.	1o	Humerus-Hypoplasie bds., Saumenaplasie li., Daumenhypoplasie re.
4)	1.	I.	-	Ektromelie bds.
5)	-	-	-	Radius-Aplasie u. Klumphand bds., Humerushypoplasie bds.
6)	2.	-	-	Ektromelie bds.
7)	1.	I.	3	Ektromelie bds., Daumenaplasie re.
8)	3.	-	-	Ektromelie u. Daumenplasie bds.
9)	-	-	-	Radius- u. Daumenaplasie bds., Klumphand bds.
10)	3.	I.+II.	1o	Amelie re., Phokomelie re.
11)	2.	I.+II.	-	Amelie bds.
12)	1.	I.	2	Klumphand, Radius- u. Daumenaplasie li., Daumenhypoplasie re.
13)	1.	II	2	Radius-Aplasie u. Klumphand le., li. Schulter fehlt, Radius- u. Daumenaplasie re.
14)	1.	II	6	Amelie re., Hüftgelenkluxation li., Ohrmißbildung re.
15)	1.	-	-	Ektromelie bds., Femurhypoplasie li., Zweifinger-Aplasie bds.
16)	1.	-	-	Ektromelie bds., Klumphand bds., Zweifinger-Aplasie re., Dreifingeraplasie li.
17)	1.	I.	7	Tetraektromelie
18)	1.	II	-	Ektromelie bds., Hüftgelenkluxation
19)	1.	II	-	Radius-Aplasie u. Klumphand bds.
20)	1.	I.+II.	4	Ektromelie u. Humerushypoplasie bds., Radiushypoplasie li., Klumphand re.
21)	2.	I-III	-	Daumenhypoplasie bds.
22)	1.	I-III	6	Triphalangie u. Thenar-Aplasie bds., Ohraplasie li.
23)	1.	I-II	16	Radius-Aplasie u. Klumphand bds.
24)	2.	I.	2	Einfingerphokomelie bds., Femuraplasie li.
25)	1.	-	-	Tetraektromelie

a	b	c	d	e
26)	3.	-	-	Ektromelie u. Klumphand bds., Daumenaplasie bds.
27)	2.	II	-	Radiushypoplasie u. Klumphand bds., Thenar-Aplasie bds.
28)	1.	I+II	-	Ektromelie u. Humerusaplasie bds., Radius- u. Daumenaplasie bds.
29)	1.	I+II	1oo cm^3	Ektromelie bds., Humerusaplasie li., Dreifingeraplasie re., Zweifingeraplasie li.
30)	1.	-	-	Radius-Aplasie u. Klumphand bds.
31)	2.	I+II	-	Radius- u. Daumenstrahl-Aplasie bds., Klumphand bds.
32)	1.	II	1	Ektromelie bds.
33)	4.	II+III	-	Humerus-Hypoplasie u. Radius-Aplasie bds., Fingerstummel bds., postnatales plan. Hämangiom
34)	4.	I	7	Humerus-Dysplasie u. Radius-Aplasie bds., Klumphand u. Einfinger-Aplasie bds.
35)	1.	I	2 Eßl.	Keine Dysmelien, Augen- u. Ohrenschäden, Facialis-Lähmung
36)	3.	II	-	Humerus-Dysplasie u. Radius-Aplasie bds., Klumphand u. Klumpfuß bds.
37)	2.	II	8	Radius-Aplasie u. Ulna-Dysplasie bds., Klumphand u. Daumenaplasie bds.
38)	1.	-	-	Thenar-Aplasie bds., Ohraplasie bds.
39)	1.	-	-	Ektromelie bds.
40)	3.	I	9	Radius- u. Daumen-Aplasie bds., Klumphand bds.
41)	1.	I-IV	3o	Ektromelie bds.
42)	1.	I-IV	-	Ektromelie bds., Klumphand u. Daumenaplasie bds.
43)	3.	-	-	Ektromelie bds.
44)	1.	-	-	Radius-Hypoplasie u. Ulna vara li., Triphalangie des Daumens bds.
45)	3.	II	2o	Ektromelie bds.
46)	3.	II	12	Triphalangie des Daumens bds., Thenar-Aplasie bds.
47)	1.	-	-	Tetramelie
48)	2.	-	-	Ektromelie bds.
49)	2.	II	5o cm^3	Axiale Ektromelie bds., Fingerphokomelie bds.

a	b	c	d	e
50)	4.	-	-	Axiale Ektromelie
51)	2.	-	-	Amelie bds.
52)	-	-	-	Radius-Hypoplasie bds., Daumen-hypoplasie li., Daumen-Aplasie re.
53)	2.	II	3	Radius-Aplasie u. Klumphand bds., Thenar-Aplasie bds.
54)	1.	I	3	Ektromelie bds.
55)	3.	I+II	-	Radius-Hypoplasie u. Klumphände bds.
56)	2.	II	9	Radio-Ulnare Verschmelzung bds., Radius-Hypoplasie u. Klumphand bds.
57)	3.	I+II	2	Radius-Aplasie bds., Klumphand re.
58)	3.	I+II	25	Ektromelie bds.
59)	2.	I	3 EBl.	Radius-Aplasie li., Fallhand re., Klumphand li.
60)	1.	II-IX	-	Tetra-Ektromelie
61)	1.	II	5	Radius-Aplasie u. Klumphand bds.
62)	2.	I	2 EBl.	Ektromelie bds.
63)	1.	II	-	Ektromelie bds.
64)	2.	II	4 EBl.	Axiale Ektromelie bds.
65)	1.	I	1	Dysmelie bds., Daumenhypoplasie bds.
66)	2.	I	-	Radius-Aplasie li., Klumphand, Radius- u. Daumen-Hypoplasie re., Radio-Ulnostenose re.
67)	4.	I-IX	-	Ektromelie bds.

A u s w e r t u n g s b l a t t

Name: männl./weibl. Tag der Untersuchung

Anschrift: Alter: Jahre Monate

I. K ö r p e r m a ß e

Körperlänge	cm
Sitzhöhe	cm
Gewicht	kg
Kopfumfang	cm
Brustumfang	cm

II. Spezielle Thalidomidschäden

III. Z a h n s y s t e m

a) $\frac{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ IV\ V\ 6}{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ IV\ V\ 6}$ X = gekippt, gedreht

Anomalien:

b) $\frac{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ IV\ V\ 6}{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ IV\ V\ 6}$

Kariesgrade:
1 = leicht
2 = mittel
3 = völlig zerstört
F = Füllung

c) $\frac{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ II\ I\ 6}{6\ V\ IV\ III\ II\ I\ I\ II\ III\ IV\ V\ 6}$

X = fehlend
/ = im Durchbruch

d) Dentitionsbeginn: Mon.

F) LITERATURNACHWEIS

1) ADLER, F.: Die Zahl der bleibenden Zähne in den einzelnen Lebensjahren während der Wechselgebißperiode DZZ 13 (1958) 1o63

2) AXRUP, K., D'AVIGNON, I.M., LARRSON, K.S., PERRSON, G.E., WELANDER, E.: Beobachtungen an den Zähnen von Contergankindern Die Quintessenz H.6 (1967) Ref.Nr. 3214

3) BLANK, M.-D.: Kariesanfälligkeit bei Contergankindern? Die Quintessenz H. 1o (1966) Ref.Nr. 3o24

4) BLAUTH, W., WILLERT, H.G.: Klinik und Therapie ektromeler Mißbildungen der unteren Extremitäten Arch.Orthop.Unfall-Chir. 55 (1963) 521

5) DALDERUP, L.M.: Thalidomide and Theeth Lancet 16/II (1962) 248-5o

6) DIECKHOFF, P.: Pädiatrie und Grenzgebiete Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1966) S.2

7) EVANS, R.: zit. n. STAHL

8) FERSTL, M.: Über das Längen- u. Gewichtswachstum weiblicher Säuglinge und Kleinkinder Med. Dissertation München 1966

9) FÜCHTE, W.: Ein zahnärztlicher Beitrag zur Schulreifebestimmung Öff. Gesundheitsdienst 25 (1963) 88-93

10) GEBELEIN, H., HEITE, H.J.: Statistische Urteilsbildung Springer-Verlag Berlin 1961

11) GLEISS, J.: Zur Analyse teratogener Faktoren mit besonderer Berücksichtigung der Thalidomid-Embryopathie Forschungsberichte d. Länder Nordrhein-Westfalen, Westdeutscher Verlag, Köln-Opladen 1964

12) GILLIS, R.: zit. n. SCHÜBEL

13) GOERTTLER, K.: Probleme der Pränatalpathologie Hippokrates 37/15 (1966) 581-91

14) dto: zit. n. 2. MONOGRAPHIE...

15) v. HASSELBACH, D.: Thalidomid-Embryopathie i. Raume Bielefeld, Med. Dissertation Bonn 1965

16) HELLBRÜGGE, Th., RUTENFRANZ, J., GRAF, O.: Gesundheit und Leistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter Georg Thime-Verlag, Stuttgart (1960) 12 - 33

17) HELLMANN, K., DUKE, D.I., TUCKER, D.F.: Prolongation of skin homograft survival by thalidomide Brit.Med.J.II (1965) 687 - 89

18) HELM, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen und Dysmelie-Syndrom Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 16 (1966) 1232 - 44

19) HENKE, W.: Untersuchungen über Dentitionsverschiebungen im bleibenden Gebiß Deutsch. Zahnärztebl. 8 (1961) 209

20) JENTSCHURA, G., MARQUARDT, E., RUDEL, E.M.: zit. n. STAHL

21) KNAPP, K., LENZ, W.: Die Formen der Thalidomid-Embryopathie RÖ-Europ. Nr.5 (1962) 105 - 38

22) KOBAYAKAWA, Y., KURIHARA, Y.: zit. nach SCHÜBEL

23) LENZ, W.: Das Thalidomid-Syndrom Fortschr.Med. 81 (1963) 148 - 55

24) dto: Symptimatik und Differentialdiagnose thalidomid-bedingter Mißbildungen MMW 107 (1965) 301

25) dto, KNAPP, K.: Die Thalidomid-Embryopathie Deutsch.Med.Wschr. 87 (1962) 1232 - 42

26) LOEWEN, J.: Herzfehler bei Contergan-geschädigten Kindern Med. Dissertation Göttingen 1965

27) MARSHALL, M.: Untersuchungen über die körperliche Entwicklung süddeutscher Knaben im Säuglings- und Kleinkindesalter Med. Dissertation München 1966

28) Mc BRIDE, W.G.: Lancet (1961/II) 1358

29) MEYER, W.: Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen Lehmann's Zahnärztl.Lehrb. Bd.I 1932

30) MICKEL, J.M.: Öff.Gesundh.Dienst (1962) 281 Die Auswirkungen der Akzeleration auf die II. Dentition

31) MIELKE, A., PARTSCH, C.J.: Ohrmißbildungen, Facialis- und Abducenslähmungen als Syndrom der Thalidomidschädigung Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopfheilk.Z.HNO-Heilk. 181 (1963) 154 - 74

32) MILLER, J., HOBSON, J.: Beziehungen zwischen Kieferanomalie, Mundhygiene, Zustand des Zahnfleisches und Karies bei Schulkindern DZMK 42 (1964) 7o

33) 2. Monographie über die Rehabilitation der Dysmele-Kinder: Dysmelie-Arbeitstagung am 5.u.6. November 1965 in der Orthopädischen Anstalt der Universität Heidelberg Bartmann-Verlag GMBH Frechen/Köln (1967) 16o, 192-2o1

34) MÜLLER-WACHENDORF, R.: Untersuchungen über die Häufigkeit des Auftretens von Gebißanomalien in Verbindung mit Skelettdeformierungen mit besonderer Berücksichtigung der Skoliose Fortschr.Kieferorthop. 22 (1961) 399

35) NACHTSHEIM, H.: Derzeitiger Stand der Mißbildungsforschung Öff.Gesundheitsdienst 25 (1963) 447 - 67

36) PETERSEN, C.: zit. n. SCHÜBEL

37) SCHAPIRA, M.: Der Durchbruch der bleibenden Zähne, ein Kriterium für die Beurteilung der beschleunigten Entwicklung des kindlichen Organismus. Deutsch.Stomat. 14 (1964) 524 - 36

38) SCHUBARTH, R.: zit. n. STAHL

39) SCHÜBEL, F.: Thalidomid-Embryopathien und ihre Einwirkungen auf die Zahnanlage DZZ 2o (1965) 1278 - 83

40) SIEVERT, G.: Das motorische Verhalten von Kindern mit angeborenen Gliedmaßenschädigungen Praxis der Kinderpsychologie u. Kinderpsychiatrie 14 (1965) 193 - 97

41) dto: zit. n. 2. Monographie...

42) STAHL, A.: Dysgnathien im Milchgebiß bei Dysmelie Fortschr.Kieferorthop.27 (1966) H.4, 447 - 58

43) dto: Dysplasien im Bereich des Mundes, der Kiefer und der Zähne bei Dysmelie. Ein Beitrag zur Thalidomid-Embryopathie DZZ 22 (1967) 356 - 74

44) STAHL, A.: zit. n. 2. Monographie.

45) THOMAS, J.: zit. n. [illegible]

46) TOTH, A.: Über den Zusammenhang zwischen körperlicher Entwicklung und Durchbruchszeit des ersten Milchzahnes
Mschr. Kinderheilk. 113 (1965) 1821

47) VOGT, D.: Über den gegenwärtigen Stand der Akzelerationi in Bayern
Arch.Kinderheilk. 159 (1959) S. 141

48) WANNENMACHER, E.: Zahnerhaltungskunde
in: Lehrb.d.klin.Zahnheilk.Johann Ambrosius Barth-Verlag Leipzig (1952)
Bd. 2 S. 3 - 4

49) WEICKER, H., BACHMANN, K.D., PFEIFFER, R.A., GLEISS, J.: Thalidomid-Embryopathie
Deutsche Mes. Wschr. 87 (1962)
1597 - 1607

50) WIEDEMANN, H.-R.: Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildung der Gliedmaßen
Med.Welt 37 (1961) 1863

51) dto: in: Teratogenesis
Symposion d. Schweiz.Akad.d.Med. Wiss. vom 26. - 27. Oktober 1963 in Basel
Z.Bl. 307 - 621 (1964)

Am Schluß meiner Arbeit sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Th. Hellbrügge für die freundliche Überlassung des Themas herzlich zu danken.
Gleichzeitig möchte ich ihm und Herrn Dr. M. Fischer Dank sagen für die bereitwillige und tatkräftige Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Dr. J. Heiss danke ich für die Übernahme des Coreferates.

G) LEBENSLAUF

Am 11.8.1941 wurde ich, Peter Dimmling, als erstes Kind des Pfarrers Ottmar Dimmling und seiner Ehefrau Katharina, geb. Denk, in Rosenheim/Obb. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule Großkarolinenfeld (1947 bis 1951) trat ich in das Humanistische Gymnasium Rosenheim ein, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem WS 1961/62 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Zahnheilkunde, bestand nach dem WS 1963/64 das Physikum und mit dem 19. Dezember 1966 das Staatsexamen.

Am 4. August 1967 heiratete ich Fräulein Erika Brock.

Seit September 1967 bin ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis in Nördlingen tätig.

Peter Dimmling